薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会
議事次第

日時：平成２２年１０月２２日（金）

１４：００～１７：００

場所：厚生労働省専用第１２会議室

１．開会

２．議題

（１）食品中の残留農薬等に係る残留基準設定について

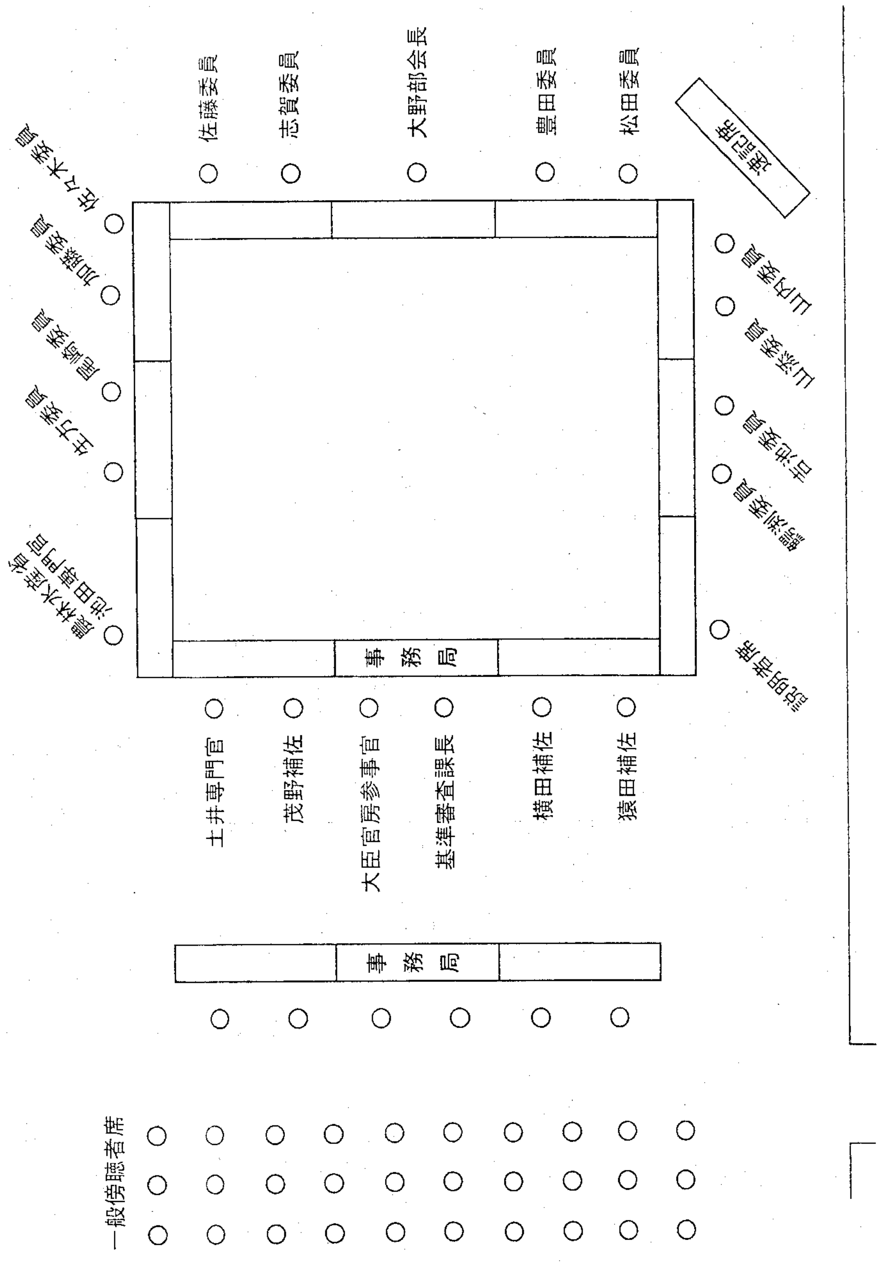
・クロランスラムメチル（農薬）
・メトミノストロビン（農薬）
・ピリミノバックメチル（農薬）
・ピリダリル（農薬）
・メプロニル（農薬）
・トリネキサパックエチル（農薬）
・アセキノシル（農薬）

（２）報告・確認事項

（３）その他

３．閉会

平成22年10月22日薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会
(厚生労働省 専用第12会議室 14:00～17:00)



（配付資料）
【クロランスラムメチル（農薬)】
資料１－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料１－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【メトミノストロビン（農薬)】
資料２－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料２－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【ピリミノバックメチル（農薬)】
資料３－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料３－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【ピリダリル（農薬)】
資料４－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料４－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【メプロニル（農薬)】
資料５－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料５－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【トリネキサパックエチル（農薬)】
資料６－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料６－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

【アセキノシル（農薬)】
資料７－１　農薬・動物用医薬品部会報告（案）
資料７－２　食品安全委員会における食品健康影響評価結果

資料８　農薬の残留基準値を設定する際に海外の基準値を参照する場合の桁数の取扱いについて

資料９　畜産物及び水産物中に残留する農薬の暴露評価について

農薬・動物用医薬品部会　委員名簿

氏　名	所　属・役　職
青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部部長
志賀　正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科生活基礎化学研究室教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

○は部会長

関係省庁

氏　　名	所　　属・役　　職
池田　淳一	農林水産省消費・安全局農産安全管理課農薬対策室生産安全専門官

資料１－１

クロランスラムメチル（案）

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：クロランスラムメチル［ Cloransulam-methyl (ISO)］

（２）用途：除草剤

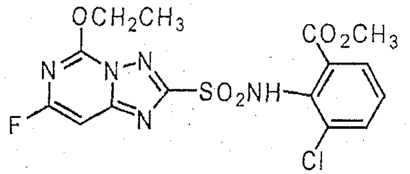
トリアゾロピリミジン環を有する除草剤であり、広葉雑草の防除に用いられる。植物のアセト乳酸合成酵素（ＡＬＳ）を阻害することで除草作用を示すものと考えられている。

（３）化学名

methyl 3-chloro-2-(5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-ylsulfonamido)benzoate(IUPAC)

methyl 3-chloro-2-[[(5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)sulfonyl]amino]benzoate(CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{13}ClFN_5O_5S$
分子量	429.8
水溶解度	3 mg/L (25℃, pH 5)
	184 mg/L(25℃, pH 7)
分配係数	$\log_{10}Pow$ = 1.12 (pH 5)
	$\log_{10}Pow$ = -0.365(pH 7)
	$\log_{10}Pow$ = -1.24(pH 8.5)

（米国評価書より）

２．適用の範囲及び使用方法

本剤は国内での農薬登録はなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

84%クロランスラムメチル 顆粒水和剤

作物名	適用雑草	使用適期	使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
だいず	広葉雑草	植え付け前、又は発芽前	0.04 lb ai/A	1回	収穫65日前まで	散布
		発芽期～成熟期	0.016 lb ai/A			

３．作物残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象の化合物

・クロランスラムメチル

・3-クロロ-2-(5-エトキシ-7-フルオロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イルスルホンアミド)ベンゾイック酸(クロランスラム)(以下、代謝物Ｄという。)

② 分析法の概要

試料からアセトン：0.1 mol/L 塩酸（9:1, v/v）で抽出し、溶媒を留去後、pH 7.5 緩衝液に再溶解し、ヘキサンに転溶する。2 mol/L 塩酸で塩酸酸性として、C_{18}カラム、中性アルミナカラムで精製後、トリメチルシリルジアゾメタンでメチル化し、ガスクロマトグラフ／質量分析計（GC/MS）を用いて定量する。

定量限界　0.003 ppm

（２）作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙１を参照。

４．ＡＤＩの評価

食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２４条第２項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロランスラムメチルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：5 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	慢性毒性試験

（期間）　　　　1年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

5．諸外国における状況

ＪＭＰＲにおける毒性評価はされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダにおいて大豆に基準値が設定されている。

6．基準値案

（1）残留の規制対象

クロランスラムメチル及び代謝物Ｄとする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてクロランスラムメチル（親化合物）及び代謝物Ｄ（クロランスラム）を設定している。

（2）基準値案

別紙２のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までクロランスラムメチルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量（TMDI））のＡＤＩに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙３参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI／ADI（%）(注)
国民平均	0．0
幼小児（1～6歳）	0．1
妊婦	0．0
高齢者（65歳以上）	0．0

注）TMDＩ試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

（4）本剤については、平成１７年１１月２９日付け厚生労働省告示第４９９号により、食品一般の成分規格７に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

（別紙１）

クロランスラムメチル　海外作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm）(注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず	35	84%顆粒水和剤	37.0～45.6 g ai/ha＋17.3～18.5 g ai/ha 散布	2回	61-112日	圃場A：0.007 圃場B～AI：ND (注2)

（注1）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成１０年８月７日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

（注2）ND：検出限界（<0.003ppm）

農薬名　クロランスラムメチル

(別紙2)

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
大豆	0.02	0.06			0.02	アメリカ	【0.007(n=35)(米国)】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙3)

クロランスラムメチル推定摂取量　(単位：μg／人／day)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.02	1.1	0.7	0.9	1.2
計		1.1	0.7	0.9	1.2
ADI比 (%)		0.0	0.1	0.0	0.0

TMDI：理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

（参考）

これまでの経緯

平成１７年１１月２９日　残留農薬基準告示
平成２０年　３月２５日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２１年　５月２１日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年１０月１９日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年１０月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
［委員］
青木　宙　　東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
生方　公子　　北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄　　国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博　　東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博　　財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一　　星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子　元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清　　財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀　正和　　元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武　　実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山　敏廣　　東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子　　国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子　　日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康　　東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男　　青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士　　大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機　　大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

クロランスラムメチル

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.02

※今回残留基準を設定するクロランスラムメチルとは、クロランスラムメチルと代謝物D【クロランスラム】をクロランスラムメチル含量に換算したものの和をいう。

資料１－２

農薬評価書

クロランスラムメチル

２００９年５月

食品安全委員会

目 次

頁
○ 審議の経緯 …… 3
○ 食品安全委員会委員名簿 …… 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 …… 3
○ 要約 …… 5

Ⅰ．評価対象農薬の概要 …… 6
１．用途 …… 6
２．有効成分の一般名 …… 6
３．化学名 …… 6
４．分子式 …… 6
５．分子量 …… 6
６．構造式 …… 6
７．開発の経緯 …… 6

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 …… 7
１．動物体内運命試験 …… 7
（１）ラット …… 7
（２）畜産動物 …… 8
２．植物体内運命試験 …… 9
（１）だいず（発芽後処理） …… 9
（２）だいず（発芽前処理） …… 9
３．土壌中運命試験 …… 10
４．水中運命試験 …… 10
（１）加水分解試験 …… 10
（２）水中光分解試験 …… 10
５．土壌残留試験 …… 10
６．作物残留試験 …… 10
７．後作物残留試験 …… 10
８．一般薬理試験 …… 11
９．急性毒性試験 …… 11
（１）急性毒性試験 …… 11
（２）急性神経毒性試験（ラット） …… 11
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 …… 11
１１．亜急性毒性試験 …… 12
（１）90 日間亜急性毒性試験（マウス） …… 12
（２）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） …… 12

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験 ･･･ 12
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）･･･ 12
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）･･･････････････････････････････ 13
（３）2 年間発がん性試験（マウス）･･･ 13
１３．生殖発生毒性試験 ･･･ 14
（１）2 世代繁殖試験（ラット）･･ 14
（２）発生毒性試験（ラット）･･･ 14
（３）発生毒性試験（ウサギ）･･･ 14
１４．遺伝毒性試験 ･･･ 15

Ⅲ．食品健康影響評価 ･･･ 16

・別紙 1：代謝物/分解物略称 ･･ 19
・別紙 2：検査値等略称 ･･･ 20
・参照 ･･ 21

<審議の経緯>

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2008 年	3 月	25 日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0325006 号）、関係書類の接受（参照 2～6）
2008 年	3 月	27 日	第 231 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 7）
2008 年	10 月	3 日	第 16 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 8）
2009 年	2 月	24 日	第 48 回農薬専門調査会幹事会（参照 9）
2009 年	4 月	2 日	第 280 回食品安全委員会（報告）
2009 年	4 月	2 日	より 5 月 1 日　国民からの御意見・情報の募集
2009 年	5 月	15 日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009 年	5 月	21 日	第 286 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林　真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚　明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉　啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬　眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷　浩	中澤憲一	吉田　緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗　忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	代田眞理子	細川正清
林　真（座長代理）	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉　啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田　清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田　緑
大谷　浩	西川秋佳	若栗　忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友惠	
小林裕子	根本信雄	*：2009 年 1 月 19 日まで
三枝順三***	平塚　明	**：2009 年 4 月 10 日から
佐々木有	藤本成明	***：2009 年 4 月 28 日から

要　約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「クロランスラムメチル」（CAS No.147150-35-4）について、各種資料（米国、カナダ等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（だいず）、土壌中運命、水中運命、急性毒性（ラット及びウサギ）、亜急性毒性（マウス及びウサギ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、クロランスラムメチル投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：クロランスラムメチル

英名：cloransulam-methyl（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：メチル 3-クロロ-2-(5-エトキシ-7-フルオロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-2-イルスルホンアミド)ベンゾアート

英名：methyl 3-chloro-2-(5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-ylsulfonamido)benzoate

CAS（No.147150-35-4）

和名：メチル 3-クロロ-2-[[(5-エトキシ-7-フルオロ [1,2,4] トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン-2-イル)スルホニル]アミノ]ベンゾアート

英名：methyl 3-chloro-2-[[(5-ethoxy-7-fluoro [1,2,4] triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-2-yl)sulfonyl]amino]benzoate

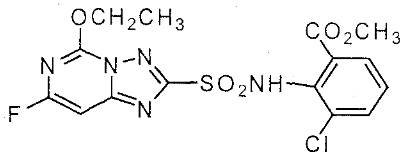
４．分子式

$C_{15}H_{13}ClFN_5O_5S$

５．分子量

429.8

６．構造式



７．開発の経緯

クロランスラムメチルはダウ エランコ社（現 ダウ アグロサイエンス社）によって開発されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤であり、だいずの広葉雑草の防除に用いられる。植物のアセト乳酸合成酵素（ALS）を阻害することで除草作用を示す。

米国及びカナダでだいずを対象に登録されているが、日本では登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

米国資料（1997 年）及びカナダ資料（2001 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～5）

各種運命試験[Ⅱ.1～3]は、クロランスラムメチルのアニリン環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[ani-^{14}C]クロランスラムメチル）及びトリアゾロピリミジン環の 7 及び 9 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri-^{14}C]クロランスラムメチル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はクロランスラムメチルに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ani-^{14}C]クロランスラムメチルを 5 mg/kg 体重（以下、[1.(1)]において「低用量」という。）または 1,000 mg/kg 体重（以下、[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、また、低用量で反復経口投与（14 日間非標識体を反復投与後、15 日目に標識体を投与）し、動物体内運命試験が実施された。

投与 72 時間後の組織及びカーカス[1]を併せた総残留放射能は、総投与放射能（TAR）の 0.7～2%であった。最も残留放射能量が多かったのは血液、腎臓及び肝臓であった（0.01～0.03%TAR）。

尿及び糞中には、それぞれ 10 及び 3 種類の化合物が存在した。親化合物は、低用量群では、尿中に雄及び雌でそれぞれ 10.8～12.7 及び 29.1～40.4%TAR、糞中に雄及び雌でそれぞれ 3.6～7.8 及び 6.9%TAR 以下であった。高用量群では、親化合物が尿中に 1.2～6.3%TAR、糞中に 70.2～72.3%TAR 存在した。低用量群の糞中では、親化合物よりも多い成分（雄：28.5%TAR、雌：10.0%TAR）が存在したが、これはクロランスラムメチルのベンゼン環またはピリミジン環に水酸基をもった代謝物であった。

標識体投与後 72 時間で、89.5～101%TAR が尿（ケージ洗浄液を含む）及び糞中に排泄された。低用量群では、投与方法にかかわらず、雄では尿中排泄が 49.6～51.9%TAR、糞中排泄が 41.9～48.1%TAR であり、尿及び糞中の排泄率は同等であった。一方、雌では、尿中排泄が 68.4～79.7%TAR、糞中排泄が 20.7～20.9%TAR と、主要排泄経路は尿中であった。高用量群では、雌雄とも糞中排泄率が高く、尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ 9.7 及び 82.8%TAR、雌ではそれぞれ 17.3 及び 78.0%TAR であった。

また、Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[tri-^{14}C]クロランスラムメチルを低用量で単回経口投与する試験も実施された。

---

1 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

投与 72 時間後の組織及びカーカスの残留放射能は雌雄とも 5%TAR 未満であった。

尿中には 11 種類、糞中には 8 種類の成分が存在した。親化合物は、尿中に雄で 5.3%TAR、雌で 35.9%TAR、糞中に雄で 2.0%TAR、雌で 2.6%TAR 存在した。代謝物は尿中にベンゼン環 4 または 5 位が水酸化された代謝物 A、B 及びクロランスラムの *N*-アセチルシステイン抱合体が、糞中に A が存在した。

[ani-^{14}C]クロランスラムメチル投与群と同様、雄ラットでは、尿中排泄率（37～39%TAR）及び糞中排泄率（48～51%TAR）に大きな差はなかったが、雌ラットでは、尿中排泄率（70～72%TAR）が糞中排泄率（20～22%TAR）より大きかった。（参照 2、4、5）

（２）ヤギ

泌乳期ヤギ（一群1匹、品種不明）に[ani-^{14}C]クロランスラムメチルまたは[tri-^{14}C]クロランスラムメチルを0.3 mg/kg体重/日（10 ppm混餌投与に相当）で連続5日間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

放射能濃度が最も高かったのは腎臓（0.12 μg/g）で、次いで肝臓（0.045 μg/g）、血液（0.035 μg/g）、筋肉及び脂肪（0.002 μg/g）であり、乳汁中の放射能は0.001 μg/g未満であった。

腎臓組織中に、親化合物が総残留放射能（TRR）の51%（0.066 μg/g）、代謝物Dが1.3%TRR存在した。肝臓組織中には、代謝物Dが9.5%TRR（0.005 μg/g）存在し、親化合物は0.003 μg/g未満であった。その他肝臓及び腎臓には複数の成分が存在したが、いずれも10%TRR（0.05 μg/g）未満であった。

尿及び糞中に排泄された放射能は、[ani-^{14}C]クロランスラムメチル投与群及び[tri-^{14}C]クロランスラムメチル投与群ともに、それぞれ93及び81%TARであった。

[ani-^{14}C]クロランスラムメチル投与群及び[tri-^{14}C]クロランスラムメチル投与群で残留放射能に大きな差がなかったことから、アニリン環及びトリアゾロピリミジン環の架橋部分の開裂は生じないことが示唆された。（参照3、5）

（３）ニワトリ

白色レグホン種産卵期ニワトリ（一群5羽）に、[ani-^{14}C]クロランスラムメチルまたは[tri-^{14}C]クロランスラムメチルを、それぞれ0.90または0.89 mg/kg体重/日（9 ppm混餌投与相当）で1日2回、連続5日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

排泄物中に排泄された放射能は99.7%TARであった。排泄物中には親化合物、代謝物A及びBが存在した。

卵及び組織中には、これらの代謝物は検出されず、また、[ani-^{14}C]クロランスラムメチル投与群及び[tri-^{14}C]クロランスラムメチル投与群で放射能の残留濃度及び分布が異なることから、アニリン環及びトリアゾロピリミジン環の間で開裂が生じ

たと考えられた。主要代謝物として、代謝物Fが肝臓（50%TRR、0.07 μg/g）及び筋肉（60%TRR、0.021 μg/g）に存在した。卵中には親化合物（40%TRR、0.006 μg/g）のみ同定された。（参照3、5）

２．植物体内運命試験

（１）だいず（発芽後処理）

顆粒水和剤に調製した[ani-^{14}C]クロランスラムメチルまたは[tri-^{14}C]クロランスラムメチルを、発芽43 日後（発育段階 V5）のだいず（品種不明）に、88 g ai/ha（慣行量の 5 倍）の用量で処理し、処理 0、1 及び 20 日後に採取した茎葉（forage）及び処理 98 日後（収穫期）に採取しただいず子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

茎葉中の総残留放射能濃度は、[ani-^{14}C]クロランスラムメチル処理区及び[tri-^{14}C]クロランスラムメチル処理区で、処理 0 日後にはそれぞれ 7.4 及び 10.4 mg/kg であったが、処理 20 日後にはそれぞれ 0.71 及び 1.05 mg/kg に減少した。収穫期の子実中の総残留放射能濃度は、[ani-^{14}C]クロランスラムメチル処理区及び[tri-^{14}C]クロランスラムメチル処理区で、それぞれ 0.019 及び 0.007 mg/kg であった。

茎葉中には、親化合物の他、処理 1 日後以降、主要代謝物としてホモグルタチオン抱合体、システイン抱合体、代謝物 I 等が存在した。収穫期の子実中では、放射能はタンパク質、多糖類などの植物成分と結合して存在していた。

発芽後のだいずにおける主要代謝経路は、ホモグルタチオン抱合体形成及び光分解であると考えられた。光分解による主要産物はスルホンアミド（代謝物 H）及びスルホン酸誘導体（代謝物 I）であると考えられた。（参照 3、5）

（２）だいず（発芽前処理）

顆粒水和剤に調製した[ani-^{14}C]クロランスラムメチルまたは[tri-^{14}C]クロランスラムメチルを、477 g ai/ha（慣行量の 13.6 倍）の用量で処理し、4～6 cm の深さに混和した土壌に、だいず（品種不明）を播種し、処理 27 及び 61 日後に採取した茎葉（forage）及び処理 140 日後（収穫期）に採取しただいず子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

クロランスラムメチルの一部は、土壌中で分解され、生成されたトリアゾロピリミジン環のみを持つ分解物がだいずに吸収され、さらに代謝を受けることで、G を含めた少量代謝物が生成されると考えられた。植物体中に存在した他の代謝物は、すべてアニリン環及びトリアゾロピリミジン環の両方を有する化合物であった。

放射能の一部は、茎葉ではセルロース及びリグニンに、子実ではタンパク質に結合して存在していた。（参照 5）

３．土壌中運命試験

好気的土壌中では、クロランスラムメチルの推定半減期は13～28日と算出された。土壌中主要分解物はB、C及びDであった。

好気的湛水条件下におけるクロランスラムメチルの水相中の推定半減期は 25.6 日であり、処理 31 日後に水相中に総処理放射能（TAR）の 76～82%が残存していた。一方、嫌気的湛水土壌中では、クロランスラムメチルの水相中の推定半減期は 16 日であった。水相及び沈泥中の主要分解物はJであった。水相中では、Cも主要分解物であった。

5℃の条件下では、クロランスラムメチルの推定半減期は 237 日と算出され、分解物はほとんど検出されなかった。

土壌中では、光分解による推定半減期は 30～70 日であり、光分解は土壌中におけるクロランスラムメチルの主たる分解経路ではないと考えられた。(参照 2、5)

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

クロランスラムメチルの加水分解による推定半減期は、pH 5 で 365 日以上、pH 7 で 231 日と、中性及び酸性条件下で分解は非常に緩慢であったが、pH 9 の条件下では速やかに分解され、推定半減期は 3 日と算出された。主要分解物はE及びFであった。（参照 2、5）

（２）水中光分解試験

クロランスラムメチルは水中では速やかに光分解を受け、推定半減期は 22 分と算出された。水中の主要分解物はH及びIであった。（参照 2、5）

５．土壌残留試験

砂壌土（米国）を用い、クロランスラムメチルを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場試験）が実施された。その結果、クロランスラムメチルの推定半減期は 6.6 日と算出された。(参照 5)

６．作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

７．後作物残留試験

顆粒水和剤に調製した[ani-^{14}C]クロランスラムメチルまたは[tri-^{14}C]クロランスラムメチルを、55 g ai/ha（慣行量の 1.6 倍量）の用量で 1 回処理し、処理 120 日後に小麦、レタス、ばれいしょを植え付けして、後作物残留試験が実施された。

レタス、ばれいしょの塊茎、小麦の茎葉部（forage）、穀粒及び麦わらにおける残留放射能を測定した。収穫期の小麦の麦わら及び穀粒において、残留放射能が比較的

高く、その大部分は穀粒ではデンプン、麦わらではリグニン及びセルロースに取り込まれるか、結合して存在した。すべての試料中で、親化合物は検出限界未満であった。同定された代謝物は、[tri-^{14}C]クロランスラムメチル処理区の麦わらに存在した代謝物Ⅰ（6.6%TRR、0.004 mg/kg）のみであり、10%TRR（0.004 mg/kg）を超える代謝物は存在しなかった。（参照 3、5）

８．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

９．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

クロランスラムメチル（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2、4、5）

表１　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD$_{50}$（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット	LC$_{50}$（mg/L）		症状及び死亡例なし
		>3.77	>3.77	

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

臨床症状及び死亡例はなく、体重変化、機能観察総合検査（FOB）、自発運動量、神経組織の肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2、4、5）

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対しては軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、4、5）

１１．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

表 2　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・肝絶対重量増加、 ・腎比重量[2]減少 ・尿細管上皮空胞の減少	・ALP 増加を伴う肝比重量増加 ・腎比重量減少
500 mg/kg 体重/日以上	・腎絶対重量減少 ・ALP 増加を伴う肝比重量増加	・小葉中心性あるいは小葉中間帯肝細胞肥大（染色性の変化を伴う）
100 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性あるいは小葉中間帯肝細胞肥大（染色性の変化を伴う）	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

（２）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

雄では、検体投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少、不同赤血球症、巨大赤血球増多症ならびに MCV 増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、4、5）

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、5、10 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 及び ALT 増加ならびに Alb 及び T.Bil 減少が、同群の雄で肝及び副腎絶対重量増加が、同群の雌で卵巣絶対重量増加及び肝細胞肥大が認められた。10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞に色素（ヘモジデリンと考えられた）沈着が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞に色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、75 及び 325 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

投与に関連した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

雄で認められた精巣絶対及び比重量増加に伴い、精巣間質細胞腫瘍の大きさが大型化する傾向が認められた（腫瘍発生頻度に増加は認められなかった）。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎盂乳頭の鉱質沈着が、雌で腎近位尿細管上皮細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 5）

表 3　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
325 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・肝比重量増加、精巣絶対及び比重量増加 ・腎集合管上皮細胞肥大 ・腎近位尿細管上皮細胞空胞化 ・甲状腺ろ胞過形成及びろ胞細胞肥大	・体重増加抑制 ・T.Chol 減少 ・腎集合管上皮細胞肥大 ・甲状腺ろ胞過形成及びろ胞細胞肥大
75 mg/kg 体重/日以上	・腎盂乳頭鉱質沈着	・腎近位尿細管上皮細胞空胞化
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、WBC 及び PLT 増加ならびに

肝絶対重量増加が、同群の雄で腎絶対重量減少が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で染色性の変化を伴った肝細胞肥大が、同群の雄で腎尿細管空胞の減少が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、4、5）

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物（F_1）の 10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄それぞれ 1 例及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が、瀕死状態のため切迫と殺された。これらの個体は剖検時に尿路に病変が認められた。

親動物では、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（P 及び F_1）が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、脂肪変性を伴った腎集合管肥大及び空胞化（P 及び F_1）が認められた。

児動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で生後 4 日生存率の減少（F_1 及び F_2）が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物では雌雄とも 10 mg/kg 体重/日、児動物では雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、4、5）

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～16 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Methocel A4M 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物、胎児ともに、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、4、5）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Methocel A4M 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で、流産（2 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、4、5）

１４．遺伝毒性試験

クロランスラムメチルの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1-BH_4）を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 4 に示されており、すべて陰性であったので、クロランスラムメチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、4、5）

表 4　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA 1537 株)	0.15～15 μg/プレート (+S9) 0.05～5 μg/プレート (-S9)	陰性
	HGPRT 遺伝子変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1-BH_4）	50～800 μg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球	53～600 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	500、1,667、5,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クロランスラムメチル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したクロランスラムメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与 72 時間後に組織及びカーカスの残留放射能は 0.7～2%TAR であり、最も残留放射能量が多かったのは血液、腎臓及び肝臓であった。

主要代謝物はベンゼン環またはピリミジン環に水酸基を持つ化合物、あるいは代謝物 A 及び B であった。

経口投与後 72 時間以内に 89.5～101%TAR が排泄された。排泄経路は、低用量群（5 mg/kg 体重投与群）の雄では尿中と糞中の差が小さく、雌では尿中排泄が主要排泄経路であったが、高用量群（1,000 mg/kg 体重投与群）では雌雄とも糞中排泄が主要排泄経路であった。

^{14}C で標識したクロランスラムメチルの植物体内運命試験の結果、可食部への放射能の残留はごく少量であると考えられた。植物における主要代謝経路は、ホモグルタチオン抱合及び光分解によるスルホンアミド及びスルホン酸誘導体生成であると考えられた。

各種毒性試験結果から、クロランスラムメチル投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に観察された。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロランスラムメチル（親化合物）及び代謝物 D（クロランスラム）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 5 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 5　各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)] 米国	カナダ	食品安全委員会
ラット	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、75、325	雌雄：75 雌雄：血液学的、生化学的変化、臓器重量の変化等 （発がん性は認められない）	雌雄：10 雌雄：腎近位尿細管上皮細胞空胞化等 （発がん性は認められない）	雌雄：10 雄：腎盂乳頭鉱質沈着 雌：腎近位尿細管上皮細胞空胞化 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験	0、10、100、500	親動物　雌雄：10 児動物：100 親動物　雌雄：脂肪変性を伴った腎集合管肥大及び空胞化 児動物： 生後 4 日生存率減少 （繁殖能に対する影響なし）	親動物　雌雄：10 児動物：100 親動物　雌雄：脂肪変性を伴った腎集合管肥大及び空胞化 児動物： 生後 4 日生存率減少 （繁殖能に対する影響なし）	親動物　雌雄：10 児動物：100 親動物　雌雄：脂肪変性を伴った腎集合管肥大及び空胞化 児動物： 生後 4 日生存率減少 （繁殖能に対する影響なし）
	発生毒性試験	0、100、500、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、50、100、500、1,000	雄：50 雌：100 雌雄：肝細胞肥大	雄：50 雌：100 雌雄：肝細胞肥大	雄：50 雌：100 雌雄：肝細胞肥大
	2 年間発がん性試験	0、10、100、1,000	雌雄：10 雌雄：肝細胞肥大等	雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）	雌雄：10 雌雄：肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) [1)		
			米国	カナダ	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	1 年間慢性毒性試験	0、5、10、50	雌雄：10 雌雄：ALT、ALP 増加を伴う肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着	雌雄：5 雌雄：ALT、ALP 増加等	雌雄：5 雌雄：肝細胞色素沈着
ADI(cRfD)			NOAEL：10 UF：100 cRfD：0.1	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　UF：不確実係数　cRfD：慢性参照用量
1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A	4-OH-phenyl-cloransulam-methyl	methyl 3-chloro-2-(5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-ylsulfonamido)-5-hydroxybenzoate
B	5-OH-cloransulam-methyl	methyl 3-chloro-2-{[(7-fluoro-5-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-yl)sulfonyl]amino}benzoate
C	5-OH-cloransulam	3-chloro-2-(7-fluoro-5-hydroxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-ylsulfonamido)benzoic acid
D	cloransulam	3-chloro-2-(5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-ylsulfonamido)benzoic acid
E	cloransulam-methyl acetic acid	[3-({[2-chloro-6-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}sulfonyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl]acetic acid
F	cloransulam-methyl imidate	{3-({[2-chloro-6-(methoxycarbonyl)phenyl]amino}sulfonyl)-1-[ethoxy(imino)methyl]-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl}acetic acid
G	methyl-ASTP-cysteine	7*S*-[3-aminosulfonyl-5-methoxy-[1,2,4]triazolo[1,5-c]-pyrimidinyl]cysteine
H	sulfonamide(ASTP)	5-ethoxy-7-fluoro-(1,2,4)triazol[1,5c]pyrimidine-2-sulfonamide
I	sulfonic acid(TPSA)	2-(dioxidosulfanyl)-5-ethoxy-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine
J		*N*-(2-carboxy-phenyl-6-chloro)-{1-methyl-5-(2-fluoroethenyl)-1,2,4-triazol-3-sulfonamide

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALS	アセト乳酸合成酵素
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
FOB	機能観察総合評価
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

＜参照＞

1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）

2 US EPA : Pesticide Fact Sheet "Cloransulam-methyl" (2000)

3 US EPA : permanent tolerance request for the use of the new chemical:cloransulam-methyl in/on soybean, seed at 0.02 ppm, forage at 0.1 ppm, and in/on soybean, hay at 0.2 ppm(1997)

4 US EPA : XDE-565 Technical (Cloransulam methyl, FirstaRate herbicide) and NAF-75 89% a.i. Herbicide : Review of Toxicology Data submitted by the Registrant in Suppport of Registration.(1997)

5 Health Canada : Regulatory Note "Cloransulam-methyl"

6 食品健康影響評価について
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-cloransulam-methyl-200325.pdf)

7 第231回食品安全委員会
（URL : http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html)

8 第16回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai16/index.html)

9 第48回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai48/index.html)

10 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver 4.0 (British Crop Protection Council) : 167 cloransulam-methyl

資料２－１

メトミノストロビン（案）

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：メトミノストロビン［Metominostrobin (ISO)］

（２）用途：殺菌剤

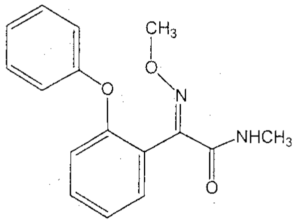
ストロビルリン系殺菌剤である。糸状菌に対しミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、胞子発芽阻止、胞子発芽以降の宿主への侵入阻止等の作用を示すことが確認されている。

（３）化学名：

(*E*)-2-methoxyimino-*N*-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)acetamide (IUPAC)

(*E*)-α-methoxyimino-*N*-methyl-2-phenoxybenzeneacetamide (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{16}H_{16}N_2O_3$
分子量	284.32
水溶解度	0.128 g/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow$ =2.32 (20℃)

（メーカー提出資料より）

２．適用病害虫の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

（１）6.0％メトミノストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3kg/10a	葉いもち 初発10日前～10日後 （収穫60日前まで）	1回	散布	1回

（２）15.0％メトミノストロビン粒剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>使用量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="2">稲</td><td>いもち病
紋枯病
ごま葉枯病
穂枯れ(ごま葉枯病菌)
穂枯れ(すじ葉枯病菌)</td><td rowspan="2">1kg/10a</td><td rowspan="2">収穫45日前まで</td><td rowspan="2">1回</td><td>無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰによる散布</td><td rowspan="2">1回</td></tr>
<tr><td>いもち病
紋枯病
ごま葉枯病
穂枯れ(ごま葉枯病菌)
穂枯れ(すじ葉枯病菌)
白葉枯病
葉鞘腐敗病
黒しゅ病
墨黒穂病</td><td>散布</td></tr>
</table>

（３）15.0％メトミノストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 穂枯れ(ごま葉枯病菌)	小包装(ﾊﾟｯｸ)20個(1kg)/10a	葉いもち 初発10日前～10日後 （収穫45日前まで）	1回	本田に小包装(ﾊﾟｯｸ)のまま投げ入れる	1回

（4）4.0%メトミノストロビン粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 穂枯れ(ごま葉枯病菌) 紋枯病 変色米(ｶｰﾌﾞﾗﾘｱ菌) 変色米(ｱﾙﾀﾅﾘｱ菌) 墨黒穂病	3kg/10a	収穫35日前まで	1回	散布	1回

（5）60.0%メトミノストロビン剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 穂枯れ(ごま葉枯病菌)	250g/10a	収穫45日前まで	1回	散布 無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰによる散布	1回

3．作物残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物

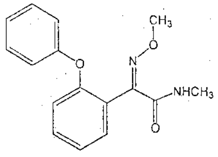
・メトミノストロビン

・(*Z*)-2-メトキシイミノ-*N*-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド（以下、代謝物Ｂという。）

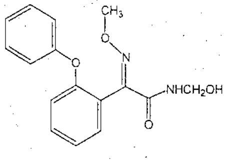
・*N*-ヒドロキシメチル-(*E*)-2-メトキシイミノ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド（以下、代謝物Ｊという。）

・(*E*)-2-メトキシイミノ-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド（以下、代謝物Ｋという。）

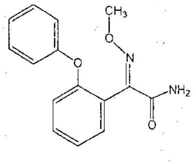
・2-ヒドロキシ-*N*-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド（以下、代謝物Ｍという。）



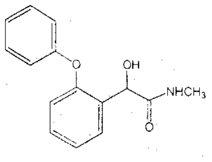
（代謝物Ｂ）



（代謝物Ｊ）



（代謝物Ｋ）



（代謝物Ｍ）

② 分析法の概要

・メトミノストロビン、代謝物Ｂ、代謝物Ｊ及び代謝物Ｋ

試料に水を加え膨潤させた後、メタノールで抽出し、ヘキサン・ジエチルエーテル混液に転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配後、シリカゲルカラムに負荷し、ヘキサン・酢酸エチル混液でメトミノストロビン、代謝物Ｂ及び代謝物Ｋを溶出し、さらに同混液で代謝物Ｊを溶出する。各溶出液それぞれについて、ガスクロマトグラフ（NPD）を用いて定量する。

・代謝物Ｍ

試料に水を加え膨潤させた後、メタノールで抽出後し、ヘキサン及びジエチルエーテル混液に転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配後、無水酢酸を用いてアセチル化し、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ（NPD）を用いて定量する。

以下、代謝物Ｂ、代謝物Ｊ、代謝物Ｋ及び代謝物Ｍの定量限界及び残留量については、次の換算係数を用いてメトミノストロビンに換算した値を示す。

代謝物Ｂ：1
代謝物Ｊ：0.947
代謝物Ｋ：1.052
代謝物Ｍ：1.164

定量限界　メトミノストロビン：0.005～0.02 ppm
代謝物Ｂ：0.005～0.02 ppm
代謝物Ｊ：0.005 ppm
代謝物Ｋ：0.005 ppm
代謝物Ｍ：0.006 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留性試験結果の概要を、別紙1にまとめた。

4．魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度[注1]及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

（1）水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田においてのみ使用されることから、メトミノストロビンの水田PECtier2[注2]を算出したところ、2.0 ppbとなった。

（２）生物濃縮係数

本農薬はオクタノール／水分配係数（$\log_{10}$Pow）が2.32であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、$\log_{10}$Pow から、相関式（$\log_{10}$ BCF ＝0.80 $\log_{10}$Pow－0.52）を用いて 22 と算出された。

（３）推定残留量

（1）及び（2）の結果から、メトミノストロビンの水産動植物被害予測濃度：2.0 ppb、BCF：22 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量 ＝2.0 ppb×（22×5）＝220 ppb ≒ 0.220 ppm

注1）農薬取締法第3 条第1 項第6 号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠。

注2）水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

５．ＡＤＩの評価

食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２４条第２項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメトミノストロビンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.6 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）
（動物種）　ラット
（投与方法）　混餌
（試験の種類）　慢性毒性／発がん性併合試験
（期間）　2 年間
安全係数：100
ＡＤＩ：0.016 mg/kg 体重/day

６．諸外国における状況

ＪＭＰＲにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（ＥＵ）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

７．基準値案

（１）残留の規制対象

メトミノストロビンとする。

稲を用いた作物残留試験において、代謝物Ｂ、Ｊ、Ｋ及びＭについても分析されているが、残留量が微量であったことから、これらの代謝物は規制対象に含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてメトミノストロビン（親化合物のみ）を設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

各食品について基準値案の上限までメトミノストロビンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量（ＴＭＤＩ））のＡＤＩに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙３参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	ＴＭＤＩ／ＡＤＩ（%）注）
国民平均	１４．２
幼小児（1～6 歳）	２４．４
妊婦	１１．０
高齢者（65 歳以上）	１４．１

注）ＴＭＤＩ試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。
また、高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

（４）本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格７に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

メトミノストロビン 作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量（ppm） 【メトミノストロビン/代謝物B/代謝物J/代謝物K/代謝物M】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲（玄米）	2	6%粒剤	3kg/10a 散布	1回	58日	圃場A:0.104/0.008/0.008/0.006/0.013
					56日	圃場B:0.053/<0.005/<0.005/<0.005/<0.006
水稲（玄米）	2	6%粒剤	3kg/10a 散布	2回	48日	圃場A:0.259/0.020/0.022/0.017/0.021(#)
					49日	圃場B:0.126/0.007/0.011/0.005/0.006(#)
水稲（玄米）	2	15%粒剤	1kg/10a 散布	1回	45,60日	圃場A:0.08/<0.02/-/-/-
					45,59日	圃場B:0.12/<0.02/-/-/-
水稲（玄米）	2	4%粒剤	3kg/10a 散布	1回	35,45,60日	圃場A:0.051/<0.02/-/-/-
					38,45,60日	圃場B:0.172*/<0.02*/-/-/-(*1回,38日)

注）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成１０年８月７日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙2)

農薬名 メトミノストロビン

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	国際基準 ppm	外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
				参考基準値		
米	0.5	0.5	○			0.104,0.053 0.08,0.12 0.051,0.172
魚介類	0.3		申			推:0.220

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

（別紙３）

メトミノストロビン推定摂取量　（単位：μg／人／day)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米（玄米をいう。）	0.5		92.6	48.9	69.9	94.4
魚介類	0.3		28.2	12.8	28.2	28.2
計			120.8	61.7	98.1	122.6
ADI比（%）			14.2	24.4	11.0	14.1

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

（参考）

これまでの経緯

平成１０年　８月３１日　初回農薬登録
平成１７年１１月２９日　残留農薬基準告示
平成２０年１０月２１日　農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成２０年１２月　９日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２２年　３月　４日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年１０月１９日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年１０月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

メトミノストロビン

食品名	残留基準値 ppm
米	0.5
魚介類	0.3

資料２－２

農薬評価書

メトミノストロビン

２０１０年３月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 3
○ 要約 5

Ⅰ．評価対象農薬の概要 6
　１．用途 6
　２．有効成分の一般名 6
　３．化学名 6
　４．分子式 6
　５．分子量 6
　６．構造式 6
　７．開発の経緯 6

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 7
　１．動物体内運命試験 7
　　（１）吸収 7
　　（２）分布 8
　　（３）代謝 9
　　（４）排泄 11
　２．植物体内運命試験 12
　３．土壌中運命試験 13
　　（１）好気的湛水土壌中運命試験 13
　　（２）嫌気的湛水土壌中運命試験 14
　　（３）好気的土壌中運命試験 14
　　（４）土壌吸着試験 14
　４．水中運命試験 15
　　（１）加水分解試験 15
　　（２）水中光分解試験① 15
　　（３）水中光分解試験② 15
　　（３）水中光分解試験③ 16
　５．土壌残留試験 16
　６．作物等残留試験 16
　　（１）作物残留試験 16
　　（２）魚介類における最大推定残留値 17
　　（３）乳汁移行試験 17

７．一般薬理試験 17
８．急性毒性試験 19
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 20
１０．亜急性毒性試験 20
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 20
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 21
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 22
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 22
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 22
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 23
（３）18 カ月間発がん性試験（マウス） 24
１２．生殖発生毒性試験 25
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 25
（２）発生毒性試験（ラット） 26
（３）発生毒性試験（ウサギ） 27
１３．遺伝毒性試験 27
１４．その他の試験 28
（１）ラットを用いた肝発がんプロモーション作用に関する試験 28
（２）ラット肝薬物代謝酵素誘導作用に関する試験 29
（３）ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験<参考データ> 29
（４）血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響（*in vitro*） 30
（５）性ホルモン受容体結合試験（*in vitro*） 31
（６）甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響 31
（７）免疫毒性試験 31
（８）解毒試験（ウサギ） 32

Ⅲ．食品健康影響評価 34

・別紙 1：代謝物/分解物等略称 38
・別紙 2：検査値等略称 39
・別紙 3：作物残留試験 41
・参照 43

<審議の経緯>

1998 年　8 月　31 日　初回農薬登録
2005 年　11 月　29 日　残留農薬基準告示（参照 1）
2008 年　10 月　21 日　農林水産省より厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2008 年　12 月　9 日　厚生労働省より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1209005 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
2008 年　12 月　11 日　第 266 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
2009 年　3 月　11 日　第 23 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 6）
2009 年　12 月　8 日　第 58 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）
2010 年　1 月　14 日　第 316 回食品安全委員会（報告）
2010 年　1 月　14 日　より 2 月 12 日　国民からの御意見・情報の募集
2010 年　3 月　2 日　農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010 年　3 月　4 日　第 322 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2009 年 7 月 1 日から）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至

太田敏博	永田　清	輿語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

*：2009年1月19日まで
**：2009年4月10日から
***：2009年4月28日から

要　約

ストロビルリン系殺菌剤である「メトミノストロビン」(CAS No. 133408-50-1) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稲）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、メトミノストロビン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腺腫及び LGL 白血病の増加が認められた。これらの腫瘍については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

また、LGL 白血病については、Fischer ラットには好発するが、LGL 白血病はヒトでは稀であり、腫瘍の特性もラットと大きく異なることから、同腫瘍の増加はヒトへの外挿性は極めて低いものと考えられた。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、骨格異常、外表異常及び内臓異常の発現増加は認められなかった。ラットでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、メトミノストロビンに催奇形性はないと考えられた。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 1.6 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：メトミノストロビン

英名：metominostrobin（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：(*E*)-2-メトキシイミノ-*N*-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

英名：(*E*)-2-methoxyimino-*N*-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)acetamide

CAS（No. 133408-50-1）

和名：(*E*)-α-メトキシイミノ-*N*-メチル-2-フェノキシベンゼンアセトアミド

英名：(*E*)-α-methoxyimino-*N*-methyl-2-phenoxybenzeneacetamide

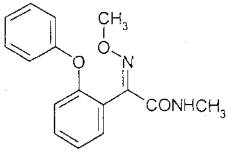
４．分子式

$C_{16}H_{16}N_2O_3$

５．分子量

284.32

６．構造式



７．開発の経緯

メトミノストロビンは、1989 年に塩野義製薬株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたストロビルリン系殺菌剤である。糸状菌に対しミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、胞子発芽阻止、胞子発芽以降の宿主への侵入阻止等の作用を示すことが確認されている。

我が国では1998年8月に初回農薬登録が取得された。今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2008 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、3）

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、メトミノストロビンの C=N 結合の炭素原子に直結したフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「^{14}C-メトミノストロビン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はメトミノストロビンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に ^{14}C-メトミノストロビンを 5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、低用量で 14 日間反復経口投与し、又は 0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移試験が実施された。

血漿及び全血中放射濃度推移は表 1 に示されている。

血漿中の放射能は、腸肝循環の影響により 2 番目のピークが 4 時間後に現れ、減衰は多相的に起こった。血漿中の放射能は雄では投与後 96 時間、雌で 168 時間まで検出された。（参照 2）

表１ 血漿及び全血中放射能濃度推移

	投与量	5 mg/kg 体重 単回経口		100 mg/kg 体重 単回経口		5 mg/kg 体重 反復経口		0.25 mg/kg 体重 静脈内	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max}（時間）	0.5	1	3	12	1	0.5	0.08	0.08
	C_{max}（μg/mL）	0.55	1.1	16.4	17.0	0.78	1.9	0.12	0.16
	AUC_{168}（μg.h/mL）	10.6	20.8	284.2	585.3	22.4	38.4	0.50	0.63
	$T_{1/2}$（時間）	－	－	21.8	－	－	－	20.7	18.1
全血	T_{max}（時間）	0.5	1	3	1	1	0.5	0.08	0.08
	C_{max}（μg/mL）	0.52	0.96	18.3	17.2	0.73	1.6	0.13	0.16
	AUC_{168}（μg.h/mL）	9.6	15.7	354.6	531.5	38.4	41.9	0.46	0.62
	$T_{1/2}$（時間）	－	－	－	－	－	－	－	－

－：算出できず

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた尿及び胆汁中排泄率並びにカーカス[1]の放射能の合計より、メトミノストロビンの体内吸収率は、95%と算出された。(参照 2)

（2）分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C-メトミノストロビンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器・組織（消化管内容物を除く。）における残留放射濃度は表 2 に示されている。

低用量単回経口投与群において、投与 120 時間後には、消化管系組織、肝、腎及び雄の包皮腺又は雌の陰核腺で残留濃度が高かった。高用量単回経口投与群及び低用量反復投与群においても、同様に消化管系組織、肝及び包皮腺あるいは陰核腺で残留濃度が高かった。反復投与 120 時間後にと殺したラットの組織中の放射能濃度は、単回投与 120 時間後の組織中よりも 2～5 倍高かったことから若干の放射能の蓄積があることが示された。(参照 2)

表 2 主要臓器・組織（消化管内容物を除く。）における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T_{max}*	投与 120 時間後
5 mg/kg 体重 単回経口	雄	胃(63.6)、小腸(33.9)、肝臓(7.7)、膀胱(5.6)、盲腸(4.1)、大腸(4.1)、腎臓(2.9)、膵臓(1.03)、下垂体(0.91)、包皮腺(0.90)、上皮小体及び甲状腺(0.83)、副腎(0.79)、血漿(0.71)	肝臓(0.098)、上皮小体及び甲状腺(0.083)、盲腸(0.072)、大腸(0.052)、小腸(0.044)、包皮腺(0.035)、腎臓(0.032)、胃(0.023)、皮膚(0.015)、全血液(0.014)、肺(0.009)、カーカス(0.009)、脾臓(0.008)、心臓(0.006)、骨(0.005)、血漿(0.005)
	雌	胃(98.2)、小腸(39.8)、肝臓(9.7)、陰核腺(7.5)、大腸(7.4)、上皮小体及び甲状腺(5.2)、腎臓(4.1)、副腎(4.0)、盲腸(3.4)、下垂体(3.3)、骨髄(2.9)、膵臓(2.8)、膀胱(2.8)、ハーダー腺(2.7)、舌下腺(1.8)、腸間膜リンパ節(1.7)、肺(1.7)、顎下腺(1.6)、心臓(1.6)、卵巣(1.6)、血漿(1.5)	陰核腺(0.19)、盲腸(0.13)、肝臓(0.11)、小腸(0.093)、大腸(0.092)、胃(0.062)、カーカス(0.020)、肺(0.011)、脾臓(0.010)、全血液(0.010)、卵巣(0.009)、血漿(0.005)
100 mg/kg 体重 単回経口	雄	胃(1,030)、小腸(627)、盲腸(473)、膀胱(400)、大腸 (290)、胞皮腺(224)、腎臓(123)、肝臓(69.6)、下垂体(59.9)、脂肪(53.2)、副腎(41.8)、上皮小体及び甲状腺(38.4)、膵臓(33.4)、ハーダー腺(30.6)、腸間膜リンパ節(28.5)、骨髄(22.0)、精嚢(20.6)、舌下腺(17.6)、心臓(16.7)、肺(16.5)、顎下腺(15.9)、脾臓(13.7)、血漿(12.4)	包皮腺(12.7)、盲腸(5.6)、大腸(4.2)、小腸(4.2)、胃(1.9)、肝臓(1.8)、上皮小体及び甲状腺(1.8)、腎臓(0.63)、皮膚(0.45)、肺(0.31)、全血液(0.28)、カーカス(0.25)、脾臓(0.21)、精嚢(0.18)、骨(0.15)、血漿(0.12)
	雌	胃(730)、盲腸(351)、小腸(351)、陰核腺(299)、大腸(191)、脂肪(111)、骨髄(87.3)、ハーダー腺(84.5)、上皮小体及び甲状腺(59.1)、肝臓(56.7)、副腎(51.7)、下垂体(49.2)、腸間膜リンパ節(46.0)、膵臓(41.2)、卵巣(37.3)、腎臓(31.8)、舌下腺(25.8)、心臓(24.5)、顎下腺 (23.0)、肺(22.2)、膀胱(21.9)、胸腺(21.6)、カーカス(19.8)、脳(18)、脾臓(17.2)、子宮(16.9)、骨格筋(14.6)、全血液(14.3)、血漿(12.9)	陰核腺(12.2)、肝臓(2.27)、盲腸(2.4)、小腸(1.8)、大腸(1.4)、胃(0.85)、腎臓(0.64)、卵巣(0.47)、カーカス(0.42)、肺(0.38)、皮膚(0.37)、全血液(0.32)、脾臓(0.30)、腸間膜リンパ節(0.22)、血漿(0.17)
5 mg/kg 体重 反復経口	雄	小腸(86.4)、胃(61)、大腸(45.5)、盲腸(33.8)、陰核腺(14.0)、肝臓(8.0)、腎臓(2.8)、皮膚(1.8)、副腎(1.8)、カーカス(1.7)、上皮小体及び甲状腺(1.6)、ハーダー腺(1.5)、膵臓(1.4)、血漿(1.3)	小腸(0.67)、大腸(0.54)、肝臓(0.53)、陰核腺 0.49)、盲腸(0.41)、胃(0.34)、上皮小体及び甲状腺(0.22)、腎臓(0.16)、脾臓(0.085)、全血液(0.082)、カーカス(0.064)、肺(0.063)、皮膚(0.057)、副腎(0.025)、膀胱(0.023)、骨(0.021)、腸間膜リンパ節(0.017)、心臓(0.016)、卵巣(0.016)、血漿(0.012)
	雌	小腸(90.4)、胃(88.2)、大腸(70.4)、盲腸(63.5)、膀胱(13.7)、肝臓(7.1)、腎臓(4.2)、包皮腺(2.9)、上皮小体及び甲状腺(2.1)、副腎(1.1)、膵臓(0.92)、下垂体(0.80)、血漿(0.80)	包皮腺(0.88)、下垂体(0.83)、上皮小体及び甲状腺(0.45)、肝臓(0.42)、腎臓(0.20)、全血液(0.18)、盲腸(0.14)、副腎(0.092)、大腸(0.085)、膀胱(0.082)、脾臓(0.08)、皮膚(0.079)、肺(0.072)、小腸(0.066)、カーカス(0.055)、骨髄(0.052)、胃(0.05)、心臓(0.034)、舌下腺(0.025)、腸間膜リンパ節(0.021)、精嚢(0.020)、ハーダー腺(0.018)、骨(0.017)、胸腺(0.017)、血漿(0.016)

*：低用量単回投与群は投与 0.5 時間後、高用量単回経口投与群は 4 時間、低用量反復経口投与群は 1 時間後

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

（3）代謝

排泄試験[1. (4)]における尿、糞、肝臓及び血漿並びに胆汁中排泄試験[1. (5)]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中代謝物は表 3 に示されている。

尿中代謝物は大部分が極性物質であり、主要代謝物は、単回経口投与群では、C、E 及び G で、そのほとんどがグルクロン酸抱合体であった。低用量反復経口投与群では、主要代謝物は C 及び E で、大部分が非抱合体であり、特に雌に多かった。糞中の主要代謝物は、E の抱合体を主とする極性物質で

あった。

胆汁中の主要代謝物は、C、D、E 及び J の抱合体であった。

肝臓中の主要成分は親化合物であり、その他、C、D、K 等の極性代謝物が多く認められた。

血漿中では、低用量及び高用量単回経口投与群の T_{max} 及び $T_{1/2}$ 時における代謝物は大部分が極性物質（血漿中総残留放射能の 22.6～71.0%TRR）であったが、非極性物質として親化合物並びに代謝物 C、G、J 及び N が認められた。

メトミノストロビンは、ラット体内ではフェニル基の酸化的水酸化反応及び *N*-メチル基の酸化的脱メチル化反応を受けて、グルクロン酸抱合体へと代謝されるものと考えられた。（参照 2）

表 3　尿、糞、胆汁、肝臓及び血漿中の代謝物（%TAR）

投与条件	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料[a] [採取時間 (時間)]	親化合物	代謝物[b]
単回経口投与	5	雄	尿 (48)	－	C(6.5)、G(2.7)、E(1.9)、D(1.2)、O(0.9)、H(0.5)、N(0.4)、J(0.3)
			糞 (24)	0.7	E(2.8)、D(1.5)、N(0.7)、G(0.5)、J(0.5)、H(0.3)
			肝臓 (0.5)	11.6	J(8.7)、K(7.7)、E(5.4)、D(2.8)、C(1.9)、G(1.5)、N(1.4)
			血漿[c]	7.0~13.7	J(3.4~6.5)、G(1.9~5.6)、C(2.3~5.4)、N(≦4.2)、D(2.7~3.3)
		雌	尿 (48)	－	E(16.7)、C(10.2)、D(2.8)、G(2.8)、N(0.9)、J(0.8)、O(0.8)、H(0.2)
			糞 (24)	0.2	E(3.6)、D(0.8)、G(0.3)、N(0.2)、J(0.1)
			肝臓 (0.5)	16.1	K(13.2)、E(5.3)、J(3.8)、D(2.6)、C(1.9)、G(1.7)、N(1.3)
			血漿[c]	20.6~24.2	J(4.9~10.2)、C(0.8~3.8)、N(≦3.3)、G(≦1.7)、D(≦0.9)
	100	雄	尿 (48)	－	E(4.6)、C(3.3)、G(3.2)、H(1.3)、J(0.5)、D(0.4)、O(0.4)、N(nr)
			糞 (24)	0.3	E(2.1)、G(1.5)、D(0.9)、J(0.6)、N(0.4)、H(0.3)
			肝臓 (4)	8.9	K(11.2)、J(10.9)、D(3.9)、N(3.8)、E(3.1)、
			血漿[c]	19.9~21.5	J(≦15.7)、N(10.6~11.5)、G(3.2~5.9)、C(≦3.7)
		雌	尿 (48)	－	E(5.8)、C(5.2)、G(2.7)、J(1.1)、H(1.0)、O(0.5)、D(0.4)、N(nr)、
			糞 (24)	1.0	E(1.4)、G(0.5)、N(0.3)、D(0.2)、H(0.2)、J(0.2)、
			肝臓 (4)	20.5	K(9.6)、J(8.9)、N(6.6)、C(2.3)、D(2.3)、E(1.4)、
			血漿[c]	12.5~16.0	J(8.6~18.1)、N(≦12.7)、C(≦3.2)
静脈内投与	0.25	雄	尿 (48)	－	C(9.7)、E(4.3)、G(2.7)、O(1.2)、N(0.8)、J(0.7)、H(0.5)、D(nr)、
			糞 (24)	0.1	E(2.3)、D(1.5)、G(0.2)、J(0.2)、H(<0.1)、N(nr)
		雌	尿 (48)	－	C(18.2)、E(14.0)、G(3.8)、O(1.5)、J(1.2)、N(1.2)、H(0.4)、D(nr)、
			糞 (24)	0.1	E(2.8)、D(1.0)、G(0.3)、J(0.2)、N(0.2)、H(0.1)
反復経口投与	5	雄	尿[d]	－	C(6.9~25.1)、G(4.7~13.7)、E(2.3~6.5)、H(0.4~2.5)、N(1.0~2.5)、D(1.5~2.3)、J(0.5~2.2)、O(≦1.5)
			糞	－	D(3.3)、J(3.1)、H(2.5)、G(1.9)、N(1.3)
			肝臓 (1)	4.8	D(6.0)、J(5.8)、C(4.5)、K(3.8)、E(3.1)、N(1.9)、
			血漿[c]	4.7~32.0	J(2.4~6.4)、G(0.8~4.6)、N(≦4.5)、C(0.6~4.3)、D(0.6~1.2)
		雌	尿[d]	－	C(9.9~27.2)、E(22.7~24.1)、G(nr~13.7)、N(0.7~5.8)、D(0.4~4.6)、(≦2.1)、H(≦1.6)、O(≦1.2)
			糞 (24)	－	D(9.1)、G(3.6)、J(1.7)、H(1.0)
			肝臓 (1)	4.6	C(23.6)、D(7.3)、K(6.9)、J(3.9)、N(1.5)
			血漿[c]	4.1~14.1	J(≦3.5)、D(0.7~2.9)、C(≦2.0)、N(≦0.8)、G(≦0.3)
胆汁中排泄試験	5	雄	胆汁 (24)	－	E(22.3)、D(7.6)、J(5.1)、C(3.6)、G(0.5)
		雌		－	E(41.3)、D(6.2)、J(4.1)、C(2.3)、G(0.9)
	100	雄	胆汁 (48)	0.4	E(19.1)、J(6.6)、C(5.9)、D(5.9)、G(1.8)
		雌		1.6	E(18.4)、C(9.3)、G(4.8)、J(2.7)、D(2.1)

a：尿、糞及び胆汁試料はβ-グルクロニダーゼ/スルファターゼ処理後分析された。
b：血漿は%TRR で示す。
c：T_{max} 及び $T_{1/2}$ に採取された（低用量単回投与群では投与 0.5 及び 4 時間後、高用量単回投与群では 4 及び 24 時間後、反復投与群では 1 及び 24 時間後）。
d：試料は、投与後 0~6、6~24 及び 24~48 時間に採取された。
－：検出されず、nr：分離できず

（4）排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C-メトミノストロビンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、低用量で 14 日間反復経口投与し、又は 0.25 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかで、投与量及び投与経路に関係なく投与後 48 時間までに大部分が排泄された。全投与群において、雌では尿中排泄が優位であった。(参照 2)

表 4　投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重 単回経口		100 mg/kg 体重 単回経口		5 mg/kg 体重 反復経口		0.25 mg/kg 体重 静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	39.4	66.8	45.8	70.4	35.2	63.5	52.3	79.0
糞	57.2	28.3	48.7	27.4	53.8	26.9	40.3	24.7
排泄量合計**	96.9	95.6	95.0	98.3	89.1	90.4	93.0	104.0

*：ケージ洗浄液を含む、　**：組織中残留量を含む

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C-メトミノストロビンを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁中への排泄速度は、低用量群では、雌が雄に比べて速く、雌が投与後 0～1 時間に最大量（35%TAR）を排泄したのに対し、雄では遅れて投与後 2～4 時間に最大量（23%TAR）を排泄した。高用量群では、雌雄で非常に似ており投与直後から 24 時間にわたって排泄された。(参照 2)

表 5　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿*	14.3	17.6	14.3	27.2
糞	0.2	0.4	0.3	1.0
胆汁	78.8	74.6	74.4	61.1
排泄量合計**	94.0	93.3	89.7	90.6

*：ケージ洗浄液を含む、**：カーカス残留量を含む

2. 植物体内運命試験

水稲（品種：キヌヒカリ）の出穂 5 日前に、^{14}C-メトミノストロビンを 2,400 g ai/ha で田面水に処理し、処理 14 及び 60 日後（成熟期）に収穫した水稲の各部位、田面水及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

玄米中の主要成分は親化合物であり、30%TRR（0.17 mg/kg）存在した。また、処理 60 日後の玄米をオートラジオグラムにより分析したところ、玄米中の残留放射能分布は、ぬかの部分で高く、白米の部分は極めて低かった。代謝物として、M（5.9%TRR、0.034 mg/kg）、J（2.2%TRR、0.012 mg/kg）、K（1.0%TRR、0.006 mg/kg）及び B（0.5%TRR、0.003 mg/kg）が検出された。もみ殻、葉及び茎の主要成分も親化合物であり、42.3%（5.4 mg/kg）、44.8%TRR（35.0 mg/kg）及び 45.7%TRR（1.0 mg/kg）存在した。また、玄米中と同じ代謝物が検出された。

メトミノストロビンの水稲中における主要代謝経路は、*N*-メチルアミドのメチル基の酸化による J の生成、さらにホルムアルデヒドが脱離して K を生成する経路であり、反応様式は明らかでないが、別にMを生成する経路があり、これらの経路を通じて最終的には植物構成成分に取り込まれるものと推定された。また、B への異性化は水稲体内での代謝反応によるものではなく、光によって生じた反応であると考えられた。(参照 2)

表 6　各試料における残留放射能分布

試料	処理後日数	
	14 日	60 日
	mg/kg（%TAR）	mg/kg（%TAR）
玄米	穂：2.8（0.6）	0.6（0.3）
もみ殻		12.8（1.1）
葉	茎葉：5.4（9.3）	78.6（11.5）
茎		2.1（1.4）
根	6.4（1.5）	1.3（0.8）
田面水	（0.8）	—
土壌	—	37.1（0.7）

3. 土壌中運命試験

(1) 好気的湛水土壌中運命試験

^{14}C-メトミノストロビンを非滅菌の鉱質軽埴土（三重）及び火山灰土・軽埴土（茨城）に 2,400 mg ai/ha で添加し、水深 1 cm の湛水条件下、25℃の暗所条件で、三重土壌は 357 日間、茨城土壌は 364 日間インキュベートし、又は ^{14}C-メトミノストロビンを滅菌した鉱質軽埴土(三重)に 2,400 mg ai/ha で添加し、水深 1 cm の湛水条件下、25℃の暗所条件で 28 日間インキュベートして、好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌中の残留放射能は、非滅菌土壌では、試験終了時には 71.1～81.1%TAR であり、$^{14}CO_2$ が 13～17.6%TAR 発生した。一方、滅菌土壌では、試験終了時に 99.0%TAR であり、$^{14}CO_2$ の発生は 0.1%TAR 未満であった。

土壌中の主要成分は、いずれの処理区でも親化合物であり、非滅菌土壌及び滅菌土壌で、42.1～43.0 及び 86.6%TAR 存在した。

分解物として、非滅菌土壌では、M（2.8～3.3%TAR）、I（0.5～1.6%TAR）及び L（0.2%TAR）が、滅菌土壌では L（1.5%TAR）、B（0.3%TAR）、M（0.3%TAR）及び C（0.1%TAR）が検出された。

メトミノストロビンの好気的湛水条件（非滅菌）における土壌中推定半減期は、339～349 日と算出された。また、滅菌土壌ではメトミノストロビンの分解が遅いことから、分解には土壌微生物が関与していると考えられた。（参照 2）

（２）嫌気的湛水土壌中運命試験

^{14}C-メトミノストロビンを鉱質軽埴土(三重)に 2,400 mg ai/ha で添加し、水深 5 cm の湛水条件下、25℃の暗所条件で 364 日間インキュベートして、嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌中の残留放射能は、試験終了時で 91.1%TAR であり、$^{14}CO_2$ が 5.3%TAR 発生した。

土壌中の主要成分は親化合物であり、41.6%TAR 存在した。分解物として、M(3.6%TAR)、I(1.4%TAR)、B(0.2%TAR)、L(0.2%TAR)及び K(0.1%TAR)が検出された。

メトミノストロビンの嫌気的湛水条件における土壌中推定半減期は、346 日と算出された。（参照 2）

（３）好気的土壌中運命試験

^{14}C-メトミノストロビンを鉱質軽埴土(三重)に 2,400 mg ai/ha で添加し、25℃の暗所条件で 364 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌中の残留放射能は、試験終了時で 56.4%TAR であり、$^{14}CO_2$ が 30.3%TAR 発生した。

土壌中の主要成分は親化合物であり、7.7%TAR 存在した。分解物として、I、K 及び M が 0.1%TAR 検出された。

メトミノストロビンの好気的条件における土壌中推定半減期は、98 日と算出された。

土壌においてメトミノストロビンは、フェニル基の酸化的水酸化と分解物 M を生成する系が主な分解経路であり、最終的には CO_2 や土壌結合性物質に変換されるものと推定された。（参照 2）

（４）土壌吸着試験

4 種類の土壌［軽埴土（北海道、茨城及び高知）並びに埴壌土（鹿児島）］を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 1.0～3.9、有機炭素含率により補正した吸着係数 Koc は 62～86 であった。

また、吸着したメトミノストロビンの脱着割合は、32.4～41.9%であった。

（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に非標識のメトミノストロビンを 50 mg/L で添加し、50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

その結果、メトミノストロビンはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解せず、安定であった。（参照 2）

（２）水中光分解試験①

メトミノストロビンを滅菌蒸留水及び自然水（滋賀、河川水、pH 6.7、ろ紙で自然ろ過）に 10 mg/L で添加し、25℃で 50 日間キセノンアーク灯（光強度：250 W/m^2、測定波長：>290 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

メトミノストロビンの推定半減期は、滅菌蒸留水及び自然水で 46 及び 39 時間であった

いずれの試験水においても、親化合物は経時的に減少し、B は時間経過にかかわらず親化合物の約 4～5%の生成がみられ、水中濃度は経時的に減少した。Q、S、T 及び V は経時的に増加し、R は生成後そのままの濃度を維持した。（参照 2）

（３）水中光分解試験②

3 g の非標識体のメトミノスロトビンを 20%のアセトンを含む水に溶かして 2.5 L とし、この液に高圧水銀灯（400 W）を 6 時間照射し、又はメトミノストロビン 2 ppm 水溶液に、太陽光を 75 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

高圧水銀灯照射により生成した分解物は、B、L、Q、R、S、U 及び V であった。太陽光による光分解物の残存率は表 7 に示されている。（参照 2）

表 7　太陽光による光分解物の残存率(%TAR)

照射後時間（時間）	メトミノストロビン	B	Q	R	S	T	U	V	W	合計
0	100.0									
15	62.7	2.7	1.4	0.6	1.2	5.1	1.5	2.2	1.4	78.8
30	57.9	2.5	2.9	1.5	2.7	11.4	1.5	5.6	1.4	87.4
45	18.5	0.8	2.1	0.8	1.8	8.0	0.4	3.7	0.6	36.7
60	14.8	0.6	3.4	1.1	2.6	5.1	1.5	4.4	0.7	39.2
75	8.4	0.3	2.8	0.7	2.1	9.5	0	3.2	0.5	27.5

（３）水中光分解試験③

^{14}C-メトミノストロビンを滅菌自然水（米国オハイオ州、池水、pH 7.3）及び滅菌蒸留水（pH 6.2）に 5 mg/L で添加し、25℃で最長 9 日間キセノンランプ（光強度：35.53 W/m^2、測定波長：300～400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中では、メトミノストロビンは経時的に減少し、処理 9 日後には検出されなくなった。分解物として T 及び R が 15.4 及び 11.9%TAR 検出され、B、L、Q 及び V は 10%TAR 未満であった。極性成分、$^{14}CO_2$ 及びその他の揮発物質が、最大 60.7、17.6 及び 0.4%TAR 認められた。

滅菌蒸留水中でも、メトミノストロビンは経時的に減少し、処理 9 日後には 38.7%TAR まで減少した。分解物として T が 11.9%TAR、R が 11.9%TAR 検出され、B、Q、R 及び V は 10%TAR 未満であった。極性成分、$^{14}CO_2$ 及びその他の揮発性物質が、最大 21.9、14.4 及び 0.5%TAR 認められた。

メトミノストロビンの推定半減期は、滅菌自然水及び滅菌蒸留水において 1.29 及び 6.5 日であり、自然太陽光（北緯 35℃、春季）換算で、5.89 及び 29.7 日であった。（参照 2）

５．土壌残留試験

火山灰土・壌土（茨城）及び沖積土・埴壌土（三重）を用いて、メトミノストロビン並びに分解物 B、K 及び M を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。メトミノストロビンと分解物 B を合算した推定半減期は表 8 に示されている。K 及び M は、いずれも検出限界付近又は検出限界未満であった。（参照 2）

表 8　土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期（日） メトミノストロビン +分解物 B
容器内試験	水田条件	2 mg/kg	火山灰土・壌土	60
			沖積土・埴壌土	175
圃場試験	水田条件	1,800 g ai/ha	火山灰土・壌土	3
			沖積土・埴壌土	14

*：容器内試験では純品、圃場試験では 6%粒剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

メトミノストロビン並びに代謝物 B、J、K 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

玄米におけるメトミノストロビンの最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg、B の最高値は散布 35～60 日後の<0.02 mg/kg、J、K 及び M の最高値は、それぞれ散布 58 日後の 0.009、0.007 及び 0.014 mg/kg であった。

稲わらにおけるメトミノストロビンの最高値は散布 45 日後の 2.7 mg/kg、B の最高値は散布 45 日後の 0.1 mg/kg、J、K 及び M の最高値は、それぞれ散布 58 日後の 0.08、0.05 及び 0.03 mg/kg であった。（参照 2）

（２）魚介類における最大推定残留値

メトミノストロビンの公共用水域における水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メトミノストロビンの水産 PEC は 2.0 μg/L、BCF は 22（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.22 mg/kg であった。（参照 3）

（３）乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群 2 頭）を用いて、メトミノストロビン（8、16、32 及び 80 mg/頭/日）を 7 日間連続カプセル経口投与し、メトミノストロビン及び代謝物 B を分析対象とした乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 3 日後まで、乳汁中のメトミノストロビン及び代謝物 B は、いずれも定量限界未満（<0.01 μg/g）であった。（参照 2）

７．一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 2）

表 9　一般薬理試験概要

試験項目 （試験動物）		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) （投与経路）	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 （経口）	78.1	313	1,250 mg/kg 体重以上で、全例死亡。軽度の中枢興奮や非特異的な抑制。313 mg/kg 体重の雄で運動性の低下。
	一般症状	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 （経口）	78.1	313	5,000 mg/kg 体重で全例、1,250 及び 313 mg/kg 体重で、2 及び 1 例死亡。313 mg/kg 体重以上で行動、体性神経、自律神経系非特異的な抑制。

試験項目（試験動物）		動物種	動物数/群	投与量(mg/kg 体重)（投与経路）	最大無作用量(mg/kg 体重)	最小作用量(mg/kg 体重)	結果の概要
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 10	0、1.22、4.88、19.5、78.1、313、1,250（経口）	4.88	19.5	1,250 及び 313 mg/kg 体重で、7 及び 4 例死亡。19.5 mg/kg 体重以上で、睡眠時間延長。
	脳波	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、1,250（経口）	78.1	313	1,250 mg/kg 体重で 2 例死亡。313 mg/kg 体重以上で徐波が認められた。
	体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、1,250（経口）	313	1,250	1,250 mg/kg 体重で体温低下、2 例死亡。
呼吸循環器系	呼吸 血圧 心電図 心拍数	日本白色種ウサギ	雄 3	0、78.1、313、1,250、5,000（経口）	313	1,250	5,000 mg/kg 体重で 2 例死亡。1,250 mg/kg 体重以上で呼吸数、血圧及び心拍数への影響あり。
自律神経系	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 4	0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} (g/mL) (*in vitro*)	10^{-6} (g/mL)	10^{-5} (g/mL)	10^{-5} g/mL で、カリウム収縮を抑制
消化器系	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、313、1,250（経口）	19.5	78.1	313 mg/kg 体重以上で死亡例 78.1 mg/kg 体重以上で抑制
消化器系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} (g/mL) (*in vitro*)	10^{-6} (g/mL)	10^{-5} (g/mL)	10^{-5} g/mL でカリウム収縮を抑制
骨格筋	横隔膜神経筋	SD ラット	雄 4	0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} (g/mL) (*in vitro*)	10^{-5} (g/mL)	—	影響なし
血液系	溶血・凝固	日本白色種ウサギ	雄 3	0、313、1,250、5,000（経口）	5,000	—	影響なし

注）経口投与では、溶媒としてアラビアゴムを用いた。
－：最小作用量は設定できなかった。

8．急性毒性試験

メトミノストロビン原体、代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。原体の結果は表 10、代謝物及び原体混在物の結果は表 11 に示されている。（参照 2）

表 10　急性毒性試験結果概要（原体）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重) 雄	雌	観察された症状
原体	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	776	708	雌雄で自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐又は努力呼吸、痙攣、雄で円背位が認められた。 390 mg/kg 体重以上で死亡例あり。
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,780	1,410	雌雄で自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐又は努力呼吸、雄で眼瞼下垂、雌で痙攣が認められた。 1,318 mg/kg 体重以上の雄及び 780 mg/kg 体重以上の雌で死亡例あり。
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし。
			LC_{50} (mg/L)		
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	>1,800	>1,800	雌雄全例で全身の軽度被毛汚染（暴露後 1 日）。 死亡例なし。

注）経口投与では、溶媒としてアラビアゴムを用いた。

表 11　急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重) 雄	雌	観察された症状
代謝物 B	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動の低下、歩行異常、回転、うずくまり、横臥位及び立毛。
代謝物 M	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	3,920	3,920	雌雄で自発運動の低下、運動失調、歩行異常、歩行不能、脱力、呼吸不整、回転、立毛、音等の刺激に対する反応消失、腹臥位、横臥位、背臥位等。 960 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例あり。
原体混在物 I	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	雌雄で自発運動の低下、腹臥位及び歩行異常。
原体混在物 II	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	2,870	3,500	雌雄で自発運動の低下、歩行不能、呼吸粗、呼吸困難、腹

					臥位、横臥位、うずくまり、立毛、歩行異常、後肢麻痺、回転、脱力、チアノーゼ、呼吸数減少及び摂餌量の減少。 1,820 mg/kg 体重以上の雄及び 2,550 mg/kg 体重以上の雌で死亡例あり。
原体 混在物Ⅲ	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	1,070	1,030	雌雄で自発運動の低下、運動失調、歩行異常、歩行不能、脱力、体温低下、呼吸数減少、不規則呼吸、呼吸粗大、呼吸音、チアノーゼ、後肢麻痺、立毛、うずくまり、腹臥位、横臥位等。 2,740 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例あり。

注）溶媒としてアラビアゴムを用いた。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼・皮膚に対する刺激性については、原体で実施されていない。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、2,500、5,000 及び 10,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。10,000 ppm 投与群には 4 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

AST、ALT 及び ALP 活性の低下が認められたが、*in vitro* における血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響試験[14. (4)]の結果、毒性学的意義は低いものと考えられた。

5,000 ppm 以上投与群の雄では盲腸の拡張がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。この変化は本検体が殺菌作用を有することから腸内細菌叢の変動に関連する変化と考えられ、休薬により消失した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.3 mg/kg 体重/日、雌：3.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（甲状腺ろ胞細胞肥大の作用機序に関しては[14. (6)]を参照）

表 12　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・摂餌効率低下 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・尿蛋白増加、尿比重及びアスコルビン酸濃度上昇 ・腎の赤血球円柱、硝子円柱及び近位尿細管上皮/シュモール陽性顆粒増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・体重増加抑制 ・BUN 増加 ・肝腫大 ・近位尿細管上皮/シュモール陽性顆粒増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・腎絶対重量増加
5,000 ppm 以上	・RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・PL 増加、γ-Glob 比率及び α1-Glob 比率減少 ・腎絶対及び比重量増加、副腎絶対及び比重量増加 ・肝腫大、暗調化 ・肝の褐色色素沈着、シュモール陽性顆粒増加	・摂餌量低下 ・GGT 及び T.Chol 増加、γ-Glob 比率減少 ・アスコルビン酸濃度上昇 ・肝暗調化 ・肝の褐色色素沈着、シュモール陽性顆粒増加
2,500 ppm 以上	・APTT 延長、Fib 増加 ・カルシウム、GGT、T.Chol、TP 及び Alb 増加、α2-Glob 比率上昇 ・肝絶対及び比重量[2]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・RBC、Hb 及び MCHC 増加 ・APTT 延長、Fib 増加 ・カルシウム、PL、TP 及び Alb 増加、α2-Glob 比率上昇 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 10,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で肝腫大、同群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：34.1 mg/kg 体重/日、雌：38.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 13　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・門脈周囲性肝細胞肥大	・Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 ・TP、Glob 及び T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大
3,000 ppm 以上	・肝腫大	・門脈周囲性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、120 及び 480 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

雌において、480 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び RBC の減少、120 mg/kg 体重/日で Ht 減少が認められたが、これらの数値は投与開始前（－1 週）の値と比較して増加しており、対照群での値が高かったことが原因と考えられた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 14　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
480 mg/kg 体重/日	・嘔吐 ・体重増加抑制 ・Alb 及び A/G 比減少 ・カルシウム減少 ・GGT 増加	・下痢、嘔吐 ・A/G 比減少 ・カルシウム減少
120 mg/kg 体重/日以上	・下痢 ・ALP 増加 ・TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、30 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 15　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	・下痢 ・ALT、OCT、GGT 及び AST 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・胆管過形成	・下痢 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・ALT、OCT 及び GGT 増加 ・Alb 及び TP 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質 ・肝の散在性風船様空胞細胞 ・胆管過形成
30 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・小葉中心性～中間帯性肝細胞/すり硝子様細胞質	・ALP 増加
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄：主群各 50 匹、中間と殺群各 33 匹；27、53 及び 79 週時に 10、11 及び 12 匹をと殺）を用いた混餌（原体：0、35、350 及び 3,500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16、発生頻度が増加した腫瘍性病変は表 17 に示されている。

AST、ALT 及び ALP 活性の低下が認められたが、*in vitro* における血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響試験[14. (4)]の結果、毒性学的意義は低いものと考えられた。

3,500 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫及び顆粒性大リンパ球（LGL）白血病の増加（34%）が認められた。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雌で肝変異細胞巣の増加、雌で糸球体硬化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 ppm（雄：1.6 mg/kg 体重/日、雌：1.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（肝細胞腺腫の発生機序に関しては[14. (1) 及び (2)]を参照）

表 16　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・低体重 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 及び Fib 増加 ・GGT 増加 ・T.Chol 及び PL 増加 ・尿蛋白の強陽性例増加 ・肝、腎、肺及び脾の絶対及び比重量増加 ・肝の暗調化及び白色斑点 ・腎の表面顆粒状 ・脾肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝の海綿状変性 ・尿細管上皮限局性過形成、尿細管拡張、糸球体硬化	・体重増加抑制 ・Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・PLT 及び Fib 増加 ・GGT 増加 ・T.Chol 及び PL 増加 ・尿蛋白の強陽性例増加 ・肝及び腎の絶対及び比重量増加 ・肝の暗調化 ・腎の暗調化及び表面顆粒状 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎の硝子円柱
350 ppm 以上	・肝の変異細胞巣増加	・糸球体硬化、尿細管上皮内硝子滴、間質性細胞浸潤及び尿細管好塩基性化
35 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17　ラットの腫瘍性病変発生頻度

投与群（ppm）		雄				雌			
		0	35	350	3,500	0	35	350	3,500
検査動物数（匹）		50	50	50	50	50	50	50	50
肝	肝細胞腺腫（B）	3	3	5	17**	2	0	3	7
	肝細胞がん（M）	0	1	1	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫（M）	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ・造血組織	LGL 白血病（M）	6	6	6	17*	10	7	11	7
	悪性リンパ腫（M）	1	1	1	3	3	1	1	4
	組織球性肉腫（M）	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髄性白血病（M）	1	0	0	0	0	0	0	0

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（Fisher 直接確率計算法）
B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

（3）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

検体投与による腫瘍性病変の発生増加は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：2.8 mg/kg 体重/日、雌：2.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 18　78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・肝絶対重量増加	・肝絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	・門脈周囲性肝細胞肥大、単細胞壊死	・門脈周囲性肝細胞肥大
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹、ただし F_1：一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、P 雌の F_1 児動物の離乳時剖検で、3,000 ppm 投与群に性周期の乱れが示唆されたため、2 産児目に対する影響を確認する目的で、F_{2a} を分娩した F_1 母動物から一群あたり 12 匹を用い、追加して F_{2b} を作出した。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

性周期に関しては、P 世代、F_1 世代の親動物において、交配前 2 週間ではいずれの用量も対照群と差は認められなかったが、F_{2a} 離乳時期での F_1 親動物の性周期再開が 3,000 ppm で遅延した。しかし、交尾、受胎、出産、児の生後発達等の繁殖能の指標には差は認められなかった。

その他の毒性指標に関しては、親動物においては、300 ppm 以上投与群の雄で腎の硝子円柱等、3,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等、児動物においては、3,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大等が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で 30 ppm（P 雄：2.2 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（P 雌：24.7 mg/kg 体重/日、F_1 雌：27.7 mg/kg 体重/日）、児動物は雌雄とも 300 ppm（P 雄：22.6 mg/kg 体重/日、P 雌：24.7 mg/kg 体重/日、F_1 雄：25.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

表 19　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">親：P、児：F1</td><td colspan="2">親：F1、児：F2a、F2b</td></tr>
<tr><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="3">親動物</td><td>3,000 ppm</td><td>・肝及び腎比重量増加
・小葉中心性肝細胞肥大
・腎の赤血球円柱</td><td>・体重増加抑制
・摂餌量減少
・肝及び腎の絶対及び比重量増加
・脾絶対及び比重量減少
・小葉中心性肝細胞肥大
・肝の褐色色素沈着
・卵巣萎縮
・黄体数及び二次卵胞数減少
・子宮径小型化
・膣の円柱上皮細胞多層化</td><td>・肝及び腎比重量増加
・小葉中心性肝細胞肥大</td><td>・摂餌量減少
・肝及び腎の絶対及び比重量増加
・脾絶対及び比重量減少
・小葉中心性肝細胞肥大
・肝の褐色色素沈着
・性周期の乱れ、発情回帰の遅れ（F2a 離乳時期）</td></tr>
<tr><td>300 ppm 以上</td><td>・腎の硝子円柱
・尿細管好塩基性滴状物</td><td rowspan="2">300 ppm 以下毒性所見なし</td><td rowspan="2">300 ppm 以下毒性所見なし</td><td rowspan="2">300 ppm 以下毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>30 ppm</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">児動物</td><td>3,000 ppm</td><td colspan="2">・体重増加抑制
・小葉中心性肝細胞肥大（雌のみ）</td><td colspan="2">・体重増加抑制
・肝比重量増加
・小葉中心性肝細胞肥大</td></tr>
<tr><td>300 ppm 以下</td><td colspan="2">毒性所見なし</td><td colspan="2">毒性所見なし</td></tr>
</table>

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日、溶媒：MC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、225 mg/kg 体重/日投与群で死亡、流涎、体重増加抑制及び摂餌量低下、75 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、肝補正重量[3]及び比重量増加が認められた。

胎児では、一般毒性、奇形、内臓及び骨格異常並びに骨格変異の発生率に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 225 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

[3] 最終体重の共分散値から補正した値。

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：MC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で体重及び摂餌量減少、150 mg/kg 体重/日投与群でわずかな体重減少が認められた。

胎児では、750 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨を有する胎児の発生率が増加した。

骨格異常を有する胎児の発生率が対照群（8.6%）に比べ、全投与群で高かった（15.8～17.3%）が、用量との関連性はなく、背景データ（6.8～20.9%）の範囲内であり、統計学的にも有意差はなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。750 mg/kg 体重/日投与群で過剰肋骨を有する胎児の発生率が増加したが、外表異常、骨格異常及び内臓異常の発現増加はないことから、過剰肋骨は催奇形作用を示唆する所見ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

１３．遺伝毒性試験

メトミノストロビン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺（CHL）由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 20 に示されている。結果はすべて陰性であり、メトミノストロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 20　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* （H-17、M-45 株）	200～10,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2 *uvrA*）	313～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺（CHL）由来線維芽細胞	直接法 24 時間処理： 10～160 μg/mL (-S9) 48 時間処理： 1.5～24μg/mL (-S9) 代謝活性化法 6 時間処理： 15～240 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	125、250、500、1,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物B並びに原体混在物Ⅰ、Ⅱ及びⅢの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は表21に示されており、すべて陰性であった。

表21　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物B	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2 *uvrA*）	78～2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） 100～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物Ⅰ	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2 *uvrA*）	39～1,250 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） 100～5,000 μg ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物Ⅱ	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2 *uvrA*）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
原体混在物Ⅲ	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2 *uvrA*）	156～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）ラットを用いた肝発がんプロモーション作用に関する試験

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]の3,500 ppm投与群の雄において肝細胞腺腫の増加が認められたことから、Fischerラット（一群雄20匹）を用いて肝発がん中期検索試験が実施された。試験設計は表22に示されている。

表22　ラットを用いた肝発がん中期検索試験の試験設計

群	①	②	③	④	⑤(対照)	⑥	⑦	⑧(対照)
DEN処置 1)	有	有	有	有	有	無 2)	無 2)	無 2)
被験物質	メトミノストロビン			PB	－	メトミノストロビン	PB	－
投与量 3) (ppm)	5,000	500	50	500	0	5,000	500	0

1) 200 mg/kg/5 mLで単回腹腔内投与
2) 生理食塩水を5 mL/kgで単回腹腔内投与
3) DEN処置後から2週間は基礎試料、3～8週間に検体を混餌投与

メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

本試験において、メトミノストロビンは、ラットに対して肝発がんプロモーション作用を示すことが明らかとなった。しかし、陽性対照であるPBの500 ppm投与群で認められたGST-P陽性細胞巣の発生程度と、メトミノストロビン5,000 ppm投与群で認められた発生程度はほぼ同等であり、その用量差からPBと比較して、メトミノストロビンの肝発がんプロモーション作用の程度は弱いものであると考えられる。（参照2）

表23　メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見

群	①	②	③	⑥
DEN処置	有	有	有	無
メトミノストロビン投与量(ppm)	5,000	500	50	5,000
認められた毒性所見	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・GST-P陽性細胞巣の個数及び面積高値	・GST-P陽性細胞巣の個数及び面積高値	毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加

（２）ラット肝薬物代謝酵素誘導作用に関する試験

Fischerラット（一群雄5匹）に14日間混餌（原体：0、10、35、350及び3,500 ppm）投与し、肝薬物代謝酵素誘導作用について検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表24に示されている。

メトミノストロビン投与により、P450（CYP）含量及び薬物代謝酵素活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の酵素誘導作用を有することが示された。（参照2）

表24　肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄
3,500 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・P450 3A1/2含有量増加 ・ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ 6β-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾗｰｾﾞ増加 ・肝細胞の滑面小胞体の増生
350 ppm以上	・P-450 2B1/2含有量増加 ・MCOD、EROD及びPCOD増加
35 ppm以下	毒性所見なし

（３）ラットを用いたLGL白血病プロモーション作用に関する試験<参考データ>

Fischerラット（ENU処置群：一群雄25匹、ENU無処置群：一群雄10匹）を用いてLGL白血病プロモーション作用が検討された。試験設計は表25に示されている。なお、ENUをイニシエーターとしてF344ラットに投与するとリンパ芽球白血病、LGL白血病、悪性リンパ腫等の造血系腫瘍を誘発することが知られている[4]。

[4] Maekawa et al, (1984) Carcinogenicity of low doses of N-ethyl-N-nitrosourea in F344 rats; A dose-response study. Gann, 75, 177-125

表 25　ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用検討試験の試験設計

群	①	②	③	④	⑤	⑥
ENU 処置 1)	有	有	有	有	無 2)	無
メトミノストロビン投与量 2)(ppm)	0	35	350	3,500	0	3,500

1) 400 ppm で飲水投与（試験開始から 2 週間）
2) ENU 処置後から 1 週間は基礎試料、6～27 週間に検体を混餌投与

メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

ENU 処置群では、第 13 週より各群で死亡が相次いで認められた。死亡原因の大半は ENU 投与に起因した小腸腫瘍によるものと考えられた。

造血器系の病変である悪性リンパ腫・白血病の発生数は、ENU 処置の①、②、③及び④群でそれぞれ 3、4、3 及び 7 例であり、各群間に有意差はなく、メトミノストロビン投与の影響は認められなかった。また、LGL 白血病の発生は、いずれの群でも全く観察されなかった。

ENU によるイニシエーションを行っても、LGL 白血病の発生が認められなかったことから、本試験は参考とした。(参照 2)

表 26　メトミノストロビン投与群で認められた毒性所見

群	②	③	④	⑥
ENU 処置	有	有	有	無
ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝ投与量(ppm)	35	350	3,500	3,500
認められた毒性所見	毒性所見なし	毒性所見なし	・桿状核好中球増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺リンパ節腫大、口腔内の結節、脾腫大及び精嚢小型化の増加	・肝絶対及び比重量増加

（4）血漿中 AST、ALT 及び ALP 活性に及ぼす影響（*in vitro*）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]の 2,500 ppm 以上投与群及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]の 3,500 ppm 投与群で AST、ALT 及び ALP の有意な低値が認められたが、イヌでは影響が認められなかった。このことから、メトミノストロビン並びに代謝物 C、D、G、J 及び N をラット又はイヌの血漿に添加し、血漿 AST、ALT、ALP 及び LDH の活性並びに TP 及び Alb に及ぼす直接的な影響が検討された。

本試験において、メトミノストロビン並びに代謝物 C、D、G、J 及び N が、血漿中酵素に対して直接的な活性阻害作用を示す可能性は極めて低いと考えられた。(参照 2)

（5）性ホルモン受容体結合試験（*in vitro*）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12. (1)]において雌性生殖器及び性周期への影響が認められたことから、SD ラットの摘出子宮又は前立腺を用いて、ER 又は AR に対する結合親和性が検討された。

本試験において、メトミノストロビンは ER 又は AR に対し、結合親和性を示さなかった。(参照 2)

（6）甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において甲状腺ろ胞肥大が認められたことから、その作用機序を確認するため、Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）に 4 週間混餌（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm）投与し、甲状腺ホルモン濃度及び UGT 活性に及ぼす影響が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群で認められた甲状腺絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増加、甲状腺ホルモン、UGT 活性増加等は、陽性対照である PB 投与群とほぼ同様の傾向であることから、UGT の誘導により血清甲状腺ホルモン濃度の減少及び代償性の TSH 分泌亢進をもたらし、結果として甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大や重量の増加が発現したものと考えられた。(参照 2)

表 27　甲状腺ホルモン及び UGT 活性に及ぼす影響の検討試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞軽度肥大	・T_3 低値、TSH 高値
3,500 ppm 以上	・T_4 低値 ・T_4-UGT 活性増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・T_4 低値 ・T_4-UGT 活性増加
350 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	350 ppm 以下毒性所見なし
35 ppm	毒性所見なし	

（7）免疫毒性試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において脾臓への影響が認められたことから、Fischer ラット（特異抗体産生能試験：一群雌雄各 6 匹、リンパ球サブセット試験：一群雌雄各 5 匹）に 4 週間混餌（原体：0、10、35、350、3,500 及び 10,000 ppm）投与し、特異抗体産生能及び脾臓リンパ球サブセットに及ぼす影響を検討された。

本試験において、メトミノストロビンは、脾臓白血球数及び脾臓リンパ球中の $CD3^{+}$、$CD45RA^{+}$、$CD4^{+}$及び $CD8^{+}$T 細胞比率及び数に影響を及ぼさなかった。また、投与に関連した特異抗体産生の亢進は認められなかった。したがって、メトミノストロビンの免疫毒性は陰性であると考えられた。(参照 2)

(8) 解毒試験(ウサギ)

日本白色種ウサギ(合計 31 匹)にメトミノストロビンを単回強制経口(原体:100、300、1,000、1,500、2,000 及び 3,000 mg/kg 体重、解毒試験は 3,000 mg/kg 体重のみ)投与し、脳波、心電図、心拍数、呼吸数及び体温への影響が検討された。

メトミノストロビン単回投与時の最大無影響量は 100 mg/kg 体重であった。300 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化及び呼吸数の一過性の増加が、1,000 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化が顕著となり、食欲の消失及び呼吸数の減少が、1,500～2,000 mg/kg 体重投与群では、脳波の徐波化、心室性の期外収縮及び頻脈、呼吸数の減少及び不規則化、体温低下並びに死亡例がそれぞれ認められた。3,000 mg/kg 体重投与群では、脳波、呼吸等の影響が顕著となり、呼吸抑制が著しくなると昏睡波が出現し、呼吸停止、脳波の平坦化及び心停止の致死経過を示し、4/5 例が死亡した。

また、メトミノストロビンを 3,000 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、解毒剤の検討が実施された。

解毒性処置群の試験設計及び結果は表 28 に示されている。

解毒剤無処置群では、投与 17 分後から 12 時間後に死亡が認められた。

メトミノストロビンにより、呼吸抑制が著しく、呼吸停止と脳波の平坦化がみられた例に人工呼吸と呼吸促進剤の注射を行うことにより、改善効果が認められた。したがって、中毒症状(呼吸抑制)に対しては、活性炭、D-ソルビトール液、呼吸促進剤(塩酸ロベリン)の投与及び人工呼吸の組み合わせにより解毒及び治療効果があると考えられた。(参照 2)

表 28 解毒剤処置群の試験設計及び結果

メトミノストロビン投与量	動物番号	処置						死亡	死亡時間
		チオ硫酸ナトリウム (mg)1)	活性炭 (g)2)	D-ソルビトール液 (mL)	塩酸ロベリン注射液				
					皮下注 (mg)	静注 (mg)	点滴静注 (mg/3.5 時間)		
3,000 mg/kg 体重	6	500						+	27 分
	7		5	20				+	126 分
	8		5	40	10			−	−
	9		5	40	10+10			+	150 分
	10		10	40	10			−	−
	11		10	40	10+10+10	3#+1.5		+	7.5~12 時間
	12		5	40	10		6	+	7.5~12 時間
	13		2	40	10		3	+	7.5~12 時間
	14		1	20			3	−	−
	15		2	20			3	+	126 分

1) 静脈内投与、2) D-ソルビトールに懸濁して経口投与
#:人工呼吸、+:死亡あり、−:死亡なし

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メトミノストロビン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したラットを用いた動物体内運命試験において、メトミノストロビンは、約 95%が体内に吸収された後、種々の臓器に広く分布した。反復投与群でわずかに蓄積（残留）傾向が認められたものの、放射能濃度は経時的に減少した。ラット体内では、水酸化及び脱メチル化反応を受けて、グルクロン酸抱合体へと代謝され、投与後 48 時間までにほとんどが排泄された。

水稲を用いた植物体内運命試験が実施された結果、残留放射能の可食部への移行はわずかで、6%TRR を超える代謝物は認められなかった。主要代謝過程は側鎖の水酸化と *N*-脱メチル化反応と考えられた。

水稲を用い、メトミノストロビン並びに代謝物 B、J、K 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、玄米におけるメトミノストロビンの最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg、B、J、K 及び M の最高値は、散布 35-60 日後で 0.02 mg/kg 未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.22 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メトミノストロビン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで肝細胞腺種及び LGL 白血病の増加が認められた。肝細胞腺腫については、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。LGL 白血病については、Fischer ラットに好発すること、本剤に遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。また、ヒトの LGL 白血病は稀であり、腫瘍の生物学的特性もラットと大きく異なっていることから、同腫瘍の増加についてヒトへの外挿性は極めて低いものと結論した。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、骨格異常、外表異常及び内臓異常の発現増加は認められなかった。ラットでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、メトミノストロビンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメトミノストロビン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量は表 29 に示されている。

表 29　各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1)] 農薬抄録	 食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、2,500、5,000、10,000 ppm 雄：0、3.3、166.9、334.6、686.5 雌：0、3.6、178.1、342.9、681.0	雄：3.3 雌：3.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：3.3 雌：3.6 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、35、350、3,500 ppm 雄：0、1.6、16.3、167.1 雌：0、1.9、19.7、212.3	雄：1.6 雌：1.9 雌：変異肝細胞巣 雄：糸球体硬化等 （3,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び LGL 白血病増加）	雄：1.6 雌：1.9 雌：変異肝細胞巣 雄：糸球体硬化等 （3,500 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び LGL 白血病増加）
	2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm 雄：(P)0、2.2、22.6、225.2 (F$_1$)0、2.5、25.2、272.7 雌：(P)0、2.5、24.7、243.9 (F$_1$)0、2.8、27.7、289.1	親動物 P 雄：2.2 F$_1$ 雄：2.5 P 雌：24.7 F$_1$ 雌：27.7 児動物 P 雄：22.6 F$_1$ 雄：25.2 P 雌：24.7 F$_2$ 雌：27.7 親動物 雄：腎の硝子円柱等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物：小葉中心性肝細胞肥大等 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物 P 雄：2.2 F$_1$ 雄：2.5 P 雌：24.7 F$_1$ 雌：27.7 児動物 P 雄：22.6 F$_1$ 雄：25.2 P 雌：24.7 F$_2$ 雌：27.7 親動物 雄：腎の硝子円柱等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物：小葉中心性肝細胞肥大等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	0、25、75、225	母動物：25 胎児：225 母動物：肝補正及び比重量増加 胎児：検体投与による影響なし （催奇形性は認められない）	母動物：25 胎児：225 母動物：肝補正及び比重量増加 胎児：検体投与による影響なし （催奇形性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]	
			農薬抄録	食品安全委員会
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、3,000、10,000 ppm 雄：0、34.1、348、1,200 雌：0、38.4、384、1,310	雄：34.08 雌：38.38 雄：肝腫大 雌：門脈周囲性肝細胞肥大	雄：34.1 雌：38.4 雄：肝腫大 雌：門脈周囲性肝細胞肥大
	18 カ月間 発がん性 試験	0、30、300、3,000 ppm 雄：0、2.8、30.5、312 雌：0、2.7、26.9、279.0	雄：2.8 雌：2.7 雌雄：門脈周囲性肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）	雄：2.8 雌：2.7 雌雄：門脈周囲性肝細胞肥大等 （発がん性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3、120、480	雄：3 雌：3 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：3 雌：3 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、2、30、300	雄：2 雌：2 雌雄：ALP 増加等	雄：2 雌：2 雌雄：ALP 増加等
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、150、750	母動物：30 胎児：150 親動物 体重減少 胎児 過剰肋骨 （催奇形性は認められない）	母動物：30 胎児：150 親動物 体重及び摂餌量減少 胎児 過剰肋骨 （催奇形性は認められない）
ADI			NOAEL：1.6 SF：100 ADI：0.016	NOAEL：1.6 SF：100 ADI：0.016
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　ADI：一日摂取許容量
1) 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験試験の 1.6 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.6 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

＜別紙1：代謝物/分解物等略称＞

記号	名 称（略称）	化 学 名
B	126Z	(*Z*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-*N*-ﾒﾁﾙ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
C	126B4ﾋﾄﾞﾛｷｼE	2-[2-(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)-(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-*N*-ﾒﾁﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
D	126B4ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙｱﾐﾄﾞE	*N*-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ-2-[2-(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾉｷｼ)ﾌｪﾆﾙ]-(*E*)-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
E	126B4ﾋﾄﾞﾛｷｼｱﾐﾄﾞE	2-[2-(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾉｷｼ)ﾌｪﾆﾙ]-(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
G	126A5ﾋﾄﾞﾛｷｼｱﾐﾄﾞE	2-(5-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)-(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
H	126B2ﾋﾄﾞﾛｷｼｱﾐﾄﾞE	2-[2-(2-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)]-(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
I	126ﾌｪﾉｰﾙE	2-(2-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)-(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-Nﾒﾁﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
J	126ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙｱﾐﾄﾞE	N-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ-(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
K	126ｱﾐﾄﾞE	(*E*)-2-ﾒﾄｷｼｲﾐﾉ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
L	126ｹﾄｱﾐﾄﾞ	*N*-ﾒﾁﾙ-2-ｵｷｿ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
M	126αﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙｱﾐﾄﾞ	2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-*N*-ﾒﾁﾙ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
N	126ﾃﾞﾒﾁﾙｹﾄｱﾐﾄﾞ	2-ｵｷｿ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
O	126αﾋﾄﾞﾛｷｼｱﾐﾄﾞ	2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-(2-ﾌｪﾉｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ
Q	フェノール	フェノール
R	サリチルアルデヒド	サルチルアルデヒド
S	オキサアゼピン	11-(*N*-ﾒﾁﾙｶﾙﾊﾞﾓｲﾙ) ｼﾞﾍﾞﾝｽﾞ[b,f][1,4]ｵｷｻｱｾﾞﾋﾟﾝ
T	126N-ﾒﾁﾙｵｷｻﾘﾙｱﾆﾘﾝ	*N*-ﾒﾁﾙｵｷｻﾓｲﾙ-2-ﾌｪﾉｷｼｱﾆﾘﾝ
U	ﾌｪﾉｷｼﾍﾞﾝｿﾞﾆﾄﾘﾙ	2-ﾌｪﾉｷｼﾍﾞﾝｿﾞﾆﾄﾘﾙ
V	ﾌｪﾆﾙﾍﾞﾝｿﾞｵｷｻｿﾞｰﾙ	2-ﾌｪﾆﾙﾍﾞﾝｿﾞｵｷｻｿﾞｰﾙ
Ⅰ	原体混在物	
Ⅱ	原体混在物	
Ⅲ	原体混在物	

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AR	アンドロゲン受容体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
DEN	*N*-ニトロソジエチルアミン（ジエチルニトロソアミン）
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
ENU	*N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素
ER	エストロゲン受容体
Fib	フィブリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LGL	顆粒性大リンパ球
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCOD	メトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
MCV	平均赤血球容積
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
P450	チトクローム P450

PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PCOD	プロポキシクマリン *O*-デプロピラーゼ
PEC	環境中予測濃度
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

＜別紙 3：作物残留試験＞

作物名（分析部位）実施年度	試験圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数（回）	PHI（日）	残留値（mg/kg）							
					公的機関				社内分析機関			
					ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝ		代謝物 B		ﾒﾄﾐﾉｽﾄﾛﾋﾞﾝ		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲（玄米）1994 年度	1	1.8^{G}	1	58	0.106	0.104	0.008	0.008	0.090	0.088	0.008	0.008
	1		1	56	0.038	0.037	<0.005	<0.005	0.055	0.053	<0.005	<0.005
水稲（稲わら）1994 年度	1	1.8^{G}	1	58	0.67	0.64	0.04	0.04	0.87	0.86	0.06	0.06
	1		1	56	0.38	0.37	0.03	0.02	0.33	0.32	0.02	0.02
水稲（玄米）2001 年度	1	1.5^{G}	1	35	0.07	0.07	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
			1	45	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.08	0.08	<0.02	<0.02
			1	60	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.04	0.04	<0.02	<0.02
	1		1	38	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
			1	45	0.11	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.12	<0.02	<0.02
			1	59	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.07	0.06	<0.02	<0.02
水稲（稲わら）2001 年度	1	1.5^{G}	1	35	0.6	0.6	<0.1	<0.1	0.4	0.4	<0.1	<0.1
			1	45	0.4	0.4	<0.1	<0.1	0.4	0.4	<0.1	<0.1
			1	60	0.2	0.2	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1
	1		1	38	0.8	0.8	<0.1	<0.1	1.2	1.2	<0.1	<0.1
			1	45	1.4	1.4	0.1	0.1	1.8	1.8	<0.1	<0.1
			1	59	0.5	0.5	<0.1	<0.1	0.5	0.5	<0.1	<0.1
水稲（玄米）2001 年度	1	1.2^{G}	1	35	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.052	0.051	0.006	0.006
			1	45	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.033	0.032	<0.005	<0.005
			1	60	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.022	0.022	<0.005	<0.005
	1		1	38	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.177	0.172	<0.005	<0.005
			1	45	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.026	0.026	<0.005	<0.005
			1	60	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.020	0.020	<0.005	<0.005
水稲（稲わら）2001 年度	1	1.2^{G}	1	35	1.1	1.0	<0.1	<0.1	0.59	0.57	0.07	0.06
			1	45	0.6	0.6	<0.1	<0.1	0.48	0.46	0.03	0.02
			1	60	0.7	0.7	<0.1	<0.1	0.30	0.30	0.04	0.04
	1		1	38	0.8	0.7	<0.1	<0.1	1.29	1.24	0.07	0.06
			1	45	2.7	2.6	0.1	0.1	0.33	0.32	0.04	0.04
			1	60	0.2	0.2	<0.1	<0.1	0.25	0.24	<0.02	<0.02

注）G：粒剤

<参考：代謝物J、K及びMの残留分析結果>

作物名(分析部位)実施年度	試料調製場所	使用量(kg ai/ha)	回数(回)	PHI(日)	残留値(mg/kg) メトミノストロビン換算											
					公的機関						社内分析機関					
					代謝物J		代謝物K		代謝物M		代謝物J		代謝物K		代謝物M	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲(玄米)1994年度	1	1.8G	1	58	0.009	0.008	0.007	0.006	0.009	0.009	0.006	0.006	0.006	0.006	0.014	0.013
	1		1	56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
水稲(稲わら)1994年度	1	1.8G	1	58	0.06	0.06	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.05	0.05	0.03	0.03
	1		1	56	0.05	0.04	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04	0.03	0.02	0.03	0.03

注）G：粒剤

<参照>

1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）

2 農薬抄録メトミノストロビン（殺菌剤）（平成 20 年 9 月 12 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定

3 メトミノストロビンの魚介類における最大推定残留値に係る資料

4 食品健康影響評価について（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metominosutorobin_201209.pdf）

5 第 266 回食品安全委員会（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html）

6 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会（URL： http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai23/index.html）

7 第 58 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai58/index.html）

資料３－１

ピリミノバックメチル（案）

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：ピリミノバックメチル［ Pyriminobac-methyl (ISO)］

（２）用途：除草剤

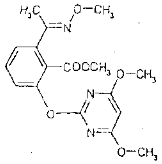
ピリミジニルカルボキシ系除草剤である。アセト乳酸合成酵素を阻害することにより作用を示すと考えられる。

（３）化学名

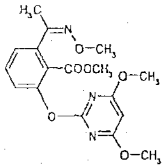
methyl 2-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl)benzoate (IUPAC)

methyl 2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]-6-[1-(methoxyimino)ethyl]benzoate(CAS)

（４）構造式及び物性



（*E*体）



（*Z*体）

原体中組成　*E*体：*Z*体 ≒ 5：1

分子式	$C_{17}H_{19}N_3O_6$
分子量	361.36
水溶解度	*E*体：9.25 mg/L (20℃)、*Z*体：175 mg/L (20℃)
分配係数	*E*体：$\log_{10}$Pow = 2.51 (24.5℃、pH7)
	$\log_{10}$Pow = 2.99 (21.5℃、pH6.5)
	*Z*体：$\log_{10}$Pow = 2.11 (23℃、pH7)
	$\log_{10}$Pow = 2.70 (20.5℃、pH6.0)

（メーカー提出資料より）

２．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【国内での使用方法】

① 1.2%ピリミノバックメチル粒剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用雑草名</th><th>使用時期</th><th>適用土壌</th><th>使用量</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>適用地帯</th><th>ﾋﾟﾘﾐﾉﾊﾞｯｸﾒﾁﾙを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>移植水稲</td><td rowspan="2">ノビエ</td><td>移植後15日～ノビエ4葉期
但し、収穫45日前まで</td><td rowspan="2">砂壌土～埴土</td><td rowspan="2">1kg/10a</td><td rowspan="2">1回</td><td rowspan="2">湛水散布</td><td>全域の普通期及び早期栽培地帯</td><td rowspan="2">2回以内</td></tr>
<tr><td>直播水稲</td><td>イネ3葉期～ノビエ4葉期
但し、収穫45日前まで</td><td>全域</td></tr>
</table>

② 0.83%ピリミノバックメチル混合製剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用雑草名</th><th>使用時期</th><th>適用土壌</th><th>使用量</th><th>使用回数</th><th>使用方法</th><th>適用地帯</th><th>ﾋﾟﾘﾐﾉﾊﾞｯｸﾒﾁﾙを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="3">移植水稲</td><td rowspan="3">水田一年生雑草及び
マツバイ
ホタルイ
ウリカワ
ミズガヤツリ（東北）
ヘラオモダカ
ヒルムシロ
セリ
クログワイ（東北）
オモダカ（東北）
シズイ（東北）
アオミドロ・藻類による表層はく離</td><td>移植後5日～
ノビエ3葉期
但し、移植後30日まで</td><td rowspan="3">砂壌土～埴土</td><td rowspan="3">500mL/10a</td><td rowspan="3">1回</td><td rowspan="2">原液湛水散布</td><td>北海道</td><td rowspan="3">2回以内</td></tr>
<tr><td>移植直後～
ノビエ3葉期
但し、移植後30日まで</td><td rowspan="2">東北</td></tr>
<tr><td>移植時</td><td>田植同時散布機で施用</td></tr>
</table>

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	使用回数	使用方法	適用地帯	ピリミノバックメチルを含む農薬の総使用回数
直播水稲	水田一年生雑草及びマツバイ ホタルイ ミズガヤツリ	稲1.5葉期～ノビエ3葉期 但し、収穫90日前まで	壌土～埴土	500mL/10a	1回	原液湛水散布	北海道・東北	2回以内

3．作物残留試験

（1）分析の概要

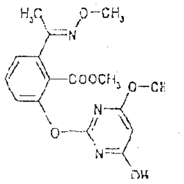
① 分析対象の化合物

・ピリミノバックメチル（*E*体及び*Z*体）

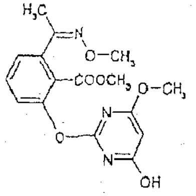
・代謝物（M－5及びM－6）

methyl 2-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yloxy)-6-[(*E*)-1-methoxyiminoethyl]benzoate（以下代謝物M－5という。）

methyl 2-(4-hydroxy-6-methoxypyrimidin-2-yloxy)-6-[(*Z*)-1-methoxyiminoethyl]benzoate（以下代謝物M－6という。）



（代謝物M－5）



（代謝物M－6）

② 分析法の概要

ピリミノバックメチル（*E*体及び*Z*体）

試料から含水アセトンで抽出し、C_{18}カラム及びシリカゲルカラム、またはシリカゲルカラム及びアルミナNカラムにより精製する。溶出物を濃縮後アセトンで定容し、ガスクロマトグラフ（NPD）を用いて定量する。

定量限界：0.002 ～ 0.005 ppm

代謝物M－5及び代謝物M－6

試料に水を加えて膨潤させた後、アセトンを加えて加熱抽出する。アセトンを留去した残りの水層に酢酸緩衝液（0.2mol/L、pH5.0）、βグルコシターゼ及びセルラーゼを加え、酵素処理を行った後、酢酸エチルで抽出する。この抽出液にトリエチルアミン及びメタンスルホン酸メチルを加えてメチル化を行い、シリカゲルカラムにより精製する。得られた溶出物について、ガスクロマトグラフ（NPD）を用いて定量する。なお、代謝物M－5及び代謝物M－6については、換算係数1.04を用いてピリミノバックメチルに換算できる。

定量限界：0.004 ppm

（2）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については、別紙1を参照。

4．魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請され、検討を行ったが、以下のとおり、本剤の推定残留量は一律基準である0.01ppmを下回ることから、本農薬については魚介類に対して基準値を設定しないこととした。

（1）水産動植物被害予測濃度[注1)]

本農薬は水田で使用されることから、水田PECtier2 [注2)]を算出したところ、*E*体では0.052 ppb、*Z*体では0.028 ppbとなった。

（2）生物濃縮係数（BCF）

ピリミジノバックメチル（高濃度区：0.5mg/L、低濃度区：0.05mg/L）を用いコイの濃縮性試験を実施した。BCF_{SS}[注3)] の実測値は、高濃度区で*E*体9、*Z*体3、低濃度区で*E*体10、*Z*体は魚体中濃度が検出限界未満で算出不能であった。

（3）推定残留量

（1）及び（2）の結果（*E*体では水産動植物被害予測濃度：0.052 ppb、BCF：10、*Z*体では水産動植物被害予測濃度：0.028 ppb、BCF：3）から、魚介類中の推定残留量は次のとおり算出された。

$$E\text{体} = 0.052\text{ppb} \times (10\times5) = 2.6\ \text{ppb} \fallingdotseq 0.0026\ \text{ppm}$$

$$Z\text{体} = 0.028\text{ppb} \times (3\times5) = 0.42\ \text{ppb} \fallingdotseq 0.0004\ \text{ppm}$$

注1）農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠。

注2）水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3）BCF_{SS}：定常状態における比験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF

（参考：平成19年度厚生労働省補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書）

5．ＡＤＩの評価

食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２４条第２項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピリミノバックメチルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2 mg/kg 体重/day
　（動物種）　　ラット
　（投与方法）　　混餌
　（試験の種類）　繁殖試験
　（期間）　　　2世代
安全係数：100
<u>ＡＤＩ：0.02 mg/kg 体重/day</u>

6．諸外国における状況

ＪＭＰＲにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（ＥＵ）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7．基準値案

（1）残留の規制対象

ピリミノバックメチル（*E*体と*Z*体の和）とする。

水稲を用いた作物残留試験において、代謝物Ｍ－５及びＭ－６が分析されているが、いずれの代謝物も定量限界未満であったことから、残留の規制対象はピリミノバックメチル本体のみとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においても、暴露評価対象物質としてピリミノバックメチル（*E*体と*Z*体の和）を設定している。

（2）基準値案

別紙２のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までピリミノバックメチルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する農薬の量（理論最大１日摂取量(ＴＭＤＩ)）のＡＤＩに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙３を参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	ＴＭＤＩ／ＡＤＩ（％）注)
国民平均	０．９
幼小児（1～6歳）	１．５
妊婦	０．６
高齢者（65歳以上）	０．９

注）ＴＭＤＩ試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

ピリミノバックメチル国内作物残留試験一覧表（別紙１）

農作物	試験圃場数	試験条件 剤型	試験条件 使用量	試験条件 回数	試験条件 経過日数	最大残留量（ppm） ピリミノバックメチル（*E*体＋*Z*体）	最大残留量（ppm） ピリミノバックメチル*E*体／ピリミノバックメチル*Z*体／代謝物M-5／代謝物M-6
水稲（玄米）	2	*0.3%* ピリミノバックメチル粒剤	1 kg/10a	1	92日	圃場A：<0.008	<0.004／<0.004／<0.004／<0.004(#)
					106日	圃場B：<0.008	<0.004／<0.004／<0.004／<0.004(#)
水稲（玄米）	2	*0.6%* ピリミノバックメチル粒剤	1 kg/10a	1	97日	圃場A：<0.008	<0.004／<0.004／－／－(#)
					108日	圃場B：<0.008	<0.004／<0.004／－／－(#)
水稲（玄米）	2	*1.5%* ピリミノバックメチル粒剤	1 kg/10a	*2*	75日	圃場A：<0.01	<0.005／<0.005／－／－(#)
					74日	圃場B：<0.01	<0.005／<0.005／－／－(#)
水稲（玄米）	2	1.2% ピリミノバックメチル粒剤	1 kg/10a	*2*	<u>45</u>、61、76日	圃場A：<0.01	<0.005／<0.005／－／－(#)
					<u>45</u>、60、75日	圃場B：<0.01	<0.005／<0.005／－／－(#)

注1）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成１０年８月７日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

注2）（#）：これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

農薬名　　ピリミノバックメチル　　　　(別紙2)

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
米	0.05	0.1	○			<0.01 , <0.01(#)

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙３)

ピリミノバックメチル推定摂取量　(単位：μg／人／day)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米（玄米をいう。）	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
計		9.3	4.9	7.0	9.4
ADI比（%）		0.9	1.5	0.6	0.9

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

（参考）

これまでの経緯

平成　８年１０月２９日　残留農薬基準告示
平成１９年１０月２３日　農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成１９年１１月　９日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２２年　４月　１日　食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年１０月１９日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年１０月２２日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
[委員]
青木　宙　　東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方　公子　　北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄　　国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博　　東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博　　財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一　　星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤　清　　財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
佐々木　久美子　　元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀　正和　　元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武　　実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山　敏廣　　東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子　　国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子　　日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康　　東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男　　青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士　　大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機　　大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授
（○：部会長）

答申（案）

ピリミノバックメチル

食品名	残留基準値 ppm
米	0.05

資料３－２

農薬評価書

ピリミノバックメチル

２０１０年４月

食品安全委員会

目　次

頁

○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○ 要約 5

Ⅰ. 評価対象農薬の概要 6
１. 用途 6
２. 有効成分の一般名 6
３. 化学名 6
４. 分子式 6
５. 分子量 6
６. 構造式 6
７. 開発の経緯 6

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要 7
１. 動物体内運命試験 7
（１）*E*体/*Z*体混合体 7
（２）*E*体、*Z*体単独 12
２. 植物体内運命試験 16
３. 土壌中運命試験 17
（１）好気的土壌中運命試験（湛水及び畑条件） 17
（２）土壌吸着試験 19
４. 水中運命試験 19
（１）加水分解試験 19
（２）水中光分解試験 19
（３）ブラックライトによる水中光分解試験 20
（４）太陽光による水中光分解試験 20
（５）太陽光及び高圧水銀灯による水中光分解試験 20
５. 土壌残留試験 20
６. 作物等残留試験 21
（１）作物残留試験 21
（２）魚介類における最大推定残留値 21
７. 一般薬理試験 22
８. 急性毒性試験 23
９. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 25
１０. 亜急性毒性試験 25

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 25
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 26
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験........ 27
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 27
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 27
（３）2 年間発がん性試験（マウス） 29
１２．生殖発生毒性試験........ 30
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 30
（２）発生毒性試験（ラット） 31
（３）発生毒性試験（ウサギ） 31
１３．遺伝毒性試験........ 31
１４．その他の試験........ 34
（１）マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験........ 34
（２）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験........ 35
（３）チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)を用いた細胞間代謝共同阻害試験 35
（４）ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験........ 35
（５）マウス及びラットを用いた肝臓内 P450 測定試験........ 35
（６）マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験........ 36
（７）ラットを用いた血清中エストロゲン及びプロゲステロン測定試験........ 36

Ⅲ．食品健康影響評価........ 37

・別紙 1：代謝物/分解物略称 40
・別紙 2：検査値等略称 42
・別紙 3：作物残留試験成績 44
・参照........ 45

<審議の経緯>

1996 年　10 月　29 日　初回農薬登録
2007 年　10 月　23 日　農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007 年　11 月　9 日　厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1109008 号）、関係書類の接受（参照 1～97）
2007 年　11 月　15 日　第 215 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 98）
2008 年　1 月　18 日　第 18 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 99）
2008 年　10 月　3 日　追加資料受理（参照 100）
2008 年　11 月　28 日　第 25 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 101）
2009 年　5 月　20 日　第 51 回農薬専門調査会幹事会（参照 102）
2009 年　6 月　18 日　第 290 回食品安全委員会（報告）
2009 年　6 月　18 日　より 7 月 17 日　国民からの御意見・情報の募集
2009 年　11 月　13 日　第 57 回農薬専門調査会幹事会（参照 103）
2010 年　3 月　16 日　第 61 回農薬専門調査会幹事会（参照 104）
2010 年　3 月　30 日　農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010 年　4 月　1 日　第 326 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2009 年 7 月 1 日から）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林　　真（座長代理）	佐々木有	根岸友惠
赤池昭紀	代田眞理子	平塚　明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉　啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬　眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷　浩	中澤憲一	吉田　緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗　忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

要　約

ピリミジルカルボキシ系除草剤「ピリミノバックメチル」（CAS No. 136191-64-5）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稲）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリミノバックメチル投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び血液（貧血、ラットのみ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、雌雄ラットで LGL 白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ピリミノバックメチル

英名：pyriminobac-methyl（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：メチル=2-(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニルオキシ)-6-(1-メトキシイミノエチル)ベンゾエート

英名：methyl 2-(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyloxy)-6-(1-methoxyiminoethyl) benzoate

CAS（No. 136191-64-5）

和名：メチル=2-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ]-6-[1-(メトキシイミノ)エチル]ベンゾエート

英名：methyl 2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxy]-6-[1-(methoxyimino) ethyl]benzoate

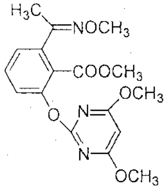
４．分子式

$C_{17}H_{19}N_3O_6$

５．分子量

361.36

６．構造式



原体中組成　*E* 体：*Z* 体≒5：1

７．開発の経緯

ピリミノバックメチルは、クミアイ化学工業株式会社により開発されたピリミジニルカルボキシ系除草剤である。作用機構は、アセト乳酸合成酵素（ALS）の阻害である。我が国では 1996 年に初回農薬登録され、海外では、1999 年から韓国で、2003 年から中国で水稲用除草剤として登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］に用いたピリミノバックメチル（PBM）の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピリミノバックメチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

略称	標識位置
[ben-^{14}C]PBM-*E*	ベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識した *E* 体単独
[ben-^{14}C]PBM-*Z*	ベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識した *Z* 体単独
[ben-^{14}C]PBM	ベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識した *E* 体/*Z* 体混合体
[pyr-^{14}C]PBM-*E*	ピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識した *E* 体単独
[pyr-^{14}C]PBM-*Z*	ピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識した *Z* 体単独
[pyr-^{14}C]PBM	ピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識した *E* 体/*Z* 体混合体

１．動物体内運命試験

（１）*E* 体/*Z* 体混合体

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]PBM 又は[ben-^{14}C]PBM（*E* 体：*Z* 体＝4：1 の混合体）を 5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

全血及び血漿中放射能の T_{max} は 4～10 時間、$T_{1/2}$ は 2～3 日であり、標識体、投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。C_{max} については、[pyr-^{14}C]PBM 投与群では顕著な性差は認められなかったが、[ben-^{14}C]PBM 投与群では雌は雄の 1.3～1.6 倍であり、雌雄に若干の差が認められた。（参照 2）

表 1　全血及び血漿中放射能濃度推移

投与量		5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
標識体		[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM		[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max}(時間)	6	10	6	6	6	6	6	6
	C_{max}(μg/mL)	0.94	1.00	0.71	0.96	103	109	88.5	139
	$T_{1/2}$(日)	2.5	2.5	2.2	1.9	2.9	2.7	1.9	2.1
血漿	T_{max}(時間)	6	10	6	8	6	6	4	6
	C_{max}(μg/mL)	1.83	1.61	1.33	2.02	163	158	156	202
	$T_{1/2}$(日)	2.1	2.7	1.9	2.0	2.1	2.4	1.8	2.2

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた胆汁及び尿中排泄率並びにカーカス[1]中残留放射能から算出した吸収率は、87～93%であった。(参照 2)

② 分布

Fischer ラット(一群雌雄各 3 匹)に[pyr-^{14}C]PBM 又は[ben-^{14}C]PBM(*E* 体：*Z* 体＝4：1 の混合体)を低用量又は高用量で単回経口投与して体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度はほとんどの組織で投与 6 時間後に最高値となり、消化管を除くと低用量群では肝臓、高用量群では雄で脂肪及び肝臓、雌で脂肪、肝臓、腸間膜リンパ節、骨髄、腎臓及び副腎で高かった。いずれの組織中放射能も以後速やかに減衰し、投与 168 時間後にはほとんどの組織で血漿中濃度未満となり、組織及び臓器への残留性はないものと考えられた。(参照 2)

表 2　主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	投与 6 時間後	投与 168 時間後
5	[pyr-^{14}C] PBM	雄	小腸(5.23)、胃(3.39)、肝臓(1.98)、前立腺(1.32)、血漿(1.15)	肝臓(0.04)、大腸(0.04)、血漿(0.04)
		雌	小腸(3.24)、盲腸(2.56)、胃(1.98)、肝臓(1.80)、血漿(1.46)	すべての組織で血漿(0.06)未満
	[ben-^{14}C] PBM	雄	小腸(5.11)、胃(3.40)、肝臓(2.66)、腎臓(1.63)、血漿(1.43)	大腸(0.19)、盲腸(0.17)、小腸(0.09)、血漿(0.03)
		雌	小腸(5.53)、胃(3.63)、肝臓(2.15)、血漿(1.56)	すべての組織で血漿(0.05)未満
500	[pyr-^{14}C] PBM	雄	小腸(345)、肝臓(207)、胃(191)、盲腸(177)、白色脂肪(173)、血漿(149)	すべての組織で血漿(6.30)未満
		雌	白色脂肪(492)、盲腸(376)、褐色脂肪(295)、小腸(255)、肝臓(243)、腸間膜リンパ節(219)、骨髄(218)、胃(206)、腎臓(160)、副腎(146)、血漿(144)	すべての組織で血漿(8.64)未満
	[ben-^{14}C] PBM	雄	小腸(375)、胃(232)、肝臓(211)、白色脂肪(190)、褐色脂肪(174)、血漿(164)	すべての組織で血漿(6.70)未満
		雌	白色脂肪(532)、褐色脂肪(411)、小腸(309)、胃(263)、骨髄(243)、肝臓(224)、盲腸(195)、腸間膜リンパ節(189)、皮膚(189)、腎臓(167)、副腎(163)、血漿(163)	すべての組織で血漿(9.93)未満

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ)。

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]の単回投与群のラットから得られた投与後 48 時間の尿及び糞、投与 6 時間後の血漿、肝臓及び腎臓並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に、肝臓、腎臓及び血漿中代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物は M-19 及び M-22 であった。

糞中では親化合物(*E* 体)が検出された。主要代謝物は M-22 及び M-29 であった。

胆汁中に親化合物は検出されず、主要代謝物として M-5、M-6、M-11、M-12、M-30 の抱合体及び遊離型の M-22 が検出された。

肝臓、腎臓及び血漿中では、糞尿中で検出されたものと同様の代謝物が同定された。高用量群では、親化合物の *E* 体及び *Z* 体も検出された。

主要代謝経路は、①メチルエステルの加水分解、②メトキシイミノエチレン基のアセチル基への変換、③ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化、④ピリミジン環 5 位の水酸化、⑤メトキシイミノ基の脱メチル化、⑥オクサジン環化、⑦ピリミジン環-ベンゼン環間のエーテル結合切断、⑧ラクトン化、⑨抱合体形成であると考えられた。(参照 3)

表 3　尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	標識体	性別	試料	ピリミノバックメチル	代謝物
5	[pyr-^{14}C] PBM	雄	尿	－	M-22(11.0)、M-19(4.7)、M-20(1.6)、M-1(1.2)、未同定代謝物(0.2~2.5)
			糞	－	M-22(6.6)、M-6(1.1)、M-5(0.4)、M-17(0.4)、M-12(0.1)、未同定代謝物(0.5~11.6)
			胆汁	－	M-30 抱合体(5.6)、M-5 抱合体(3.8)、M-22(3.6)、M-11 抱合体(3.5)、M-6 抱合体(2.5)、M-12 抱合体(0.9)、未同定代謝物(0.6~9.2)
		雌	尿	－	M-22(11.2)、M-19(5.0)、M-20(2.4)、M-1(0.5)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.6~5.2)
			糞	*E* 体(0.1)	M-22(4.1)、M-5(0.5)、M-17(0.3)、M-11(0.1)、M-12(0.1)、未同定代謝物(0.6~10.9)
			胆汁	－	M-5 抱合体(6.3)、M-6 抱合体(5.3)、M-30 抱合体(3.1)、M-11 抱合体(2.3)、M-22(1.5)、M-12 抱合体(1.1)、未同定代謝物(0.6~8.2)
	[ben-^{14}C] PBM	雄	尿	－	M-19(6.2)、M-20(1.4)、M-1(1.2)、M-13/27(0.9)、M-23(0.6)、M-15(0.2)、未同定代謝物(0.5~3.0)
			糞	*E* 体(0.2)	M-29(4.1)、M-6(2.3)、M-13/27(1.2)、M-5(0.7)、M-17(0.5)、M-4(0.3)、M-11(0.3)、未同定代謝物(0.5~13.7)

投与量(mg/kg 体重)	標識体	性別	試料	ピリミノバックメチル	代謝物
			胆汁	－	M-6 抱合体(5.4)、M-30 抱合体(4.9)、M-5 抱合体(3.8)、M-11 抱合体(1.1)、M-12 抱合体(0.7)、未同定代謝物(0.6~9.9)
		雌	尿	－	M-19(7.1)、M-20(4.0)、M-1(1.6)、M-13/27(1.0)、M-25(0.2)、未同定代謝物(0.8~6.2)
			糞	*E* 体(0.4)	M-13/27(2.5)、M-29(1.5)、M-5(0.8)、M-17(0.5)、M-25(0.3)、M-11(0.3)、M-12(0.2)、未同定代謝物(0.4~9.3)
			胆汁	－	M-5 抱合体(5.8)、M-6 抱合体(3.7)、M-30 抱合体(3.1)、M-11 抱合体(2.8)、M-12 抱合体(0.9)、未同定代謝物(1.2~6.8)
500	[pyr-¹⁴C]PBM	雄	尿	－	M-22(7.8)、M-19(3.5)、M-20(1.8)、M-1(1.3)、M-25(0.8)、未同定代謝物(0.2~4.7)
			糞	*E* 体(3.9)	M-22(7.2)、M-6(1.8)、M-11(0.8)、M-25(0.7)、M-5(0.4)、M-17(0.4)、M-12(0.3)、未同定代謝物(0.6~4.9)
		雌	尿	－	M-22(5.1)、M-19(3.1)、M-25(2.5)、M-20(2.0)、M-1(2.0)、未同定代謝物(0.4~10.6)
			糞	*E* 体(4.0)	M-22(3.9)、M-17(1.1)、M-25(1.0)、M-11(0.8)、M-12(0.6)、未同定代謝物(0.6~4.3)
	[ben-¹⁴C]PBM	雄	尿	－	M-19(3.9)、M-20(1.8)、M-1(1.6)、M-25(1.0)、M-13/27(0.9)、M-11(0.2)、M-23(0.2)、M-15(0.1)、未同定代謝物(0.1~5.6)
			糞	*E* 体(2.1)	M-29(3.3)、M-6(2.7)、M-11(2.1)、M-13/27(1.3)、M-4(1.0)、M-12(0.6)、M-5(0.5)、M-17(0.5)、M-25(0.5)、未同定代謝物(1.1~4.2)
		雌	尿	－	M-19(2.6)、M-20(1.0)、M-1(1.2)、M-25(1.8)、M-13/27(0.4)、未同定代謝物(0.4~9.4)
			糞	*E* 体(2.2)	M-29(1.8)、M-4(0.9)、M-13/27(0.7)、M-25(0.6)、M-11(0.4)、M-12(0.2)、未同定代謝物(0.4~2.7)

－：検出されなかった。

表 4　肝臓、腎臓及び血漿中代謝物（μg/g）

投与量(mg/kg 体重)	標識体	性別	試料	ピリミノバックメチル	代謝物
5	[pyr-¹⁴C]PBM	雄	肝臓	－	M-20(0.28)、M-22(0.25)、M-17(0.12)、M-12(0.03)、M-25(0.02)、未同定代謝物(0.02~0.12)
			腎臓	－	M-22(0.07)、M-17(0.06)、M-20(0.03)、未同定代謝物(0.01~0.09)
			血漿	－	M-22(0.24)、M-17(0.23)、M-25(0.02)、M-19(0.01)、未同定代謝物(0.01~0.09)
		雌	肝臓	－	M-22(0.28)、M-20(0.24)、M-17(0.13)、M-12(0.04)、M-25(0.03)、未同定代謝物(0.01~0.10)
			腎臓	－	M-17(0.08)、M-20(0.06)、M-22(0.05)、未同定代謝物(0.02~0.13)

投与量(mg/kg 体重)	標識体	性別	試料	ピリミノバックメチル	代謝物
			血漿	－	M-17(0.41)、M-22(0.20)、M-25(0.02)、M-19(0.01)未同定代謝物(0.01~0.03)
	[ben-¹⁴C]PBM	雄	肝臓	－	M-20(0.39)、M-12(0.17)、M-17(0.14)、M-13/27(0.08)、未同定代謝物(0.03~0.17)
			腎臓	－	M-12(0.18)、M-17(0.13)、M-20(0.04)、未同定代謝物(0.04~0.14)
			血漿	－	M-17(0.36)、M-12(0.17)、M-19(0.03)、M-25(0.03)、未同定代謝物(0.02~0.13)
		雌	肝臓	*E* 体(0.1)	M-20(0.40)、M-17(0.18)、M-12(0.07)、M-13/27(0.08)、未同定代謝物(0.06~0.13)
			腎臓	－	M-17(0.12)、M-12(0.09)、M-20(0.08)、未同定代謝物(0.03~0.18)
			血漿	－	M-17(0.66)、M-12(0.08)、M-25(0.03)、M-19(0.02)、未同定代謝物(0.02~0.05)
500	[pyr-¹⁴C]PBM	雄	肝臓	*E* 体(9) *Z* 体(4)	M-22(14)、M-23(14)、M-25(12)、M-17(9)、M-20(8)、M-12(4)、M-24(1)、未同定代謝物(2~21)
			腎臓	*E* 体(3) *Z* 体(3)	M-22(14)、M-17(7)、M-23(7)、M-25(5)、M-12(4)、M-20(4)、未同定代謝物(2~8)
			血漿	*E* 体(2)	M-17(34)、M-25(19)、M-22(7)、M-19(2)、M-23(1)、未同定代謝物(2~8)
		雌	肝臓	*E* 体(25) *Z* 体(9)	M-23(28)、M-25(19)、M-12(15)、M-20(12)、M-22(10)、M-17(6)、M-24(4)、未同定代謝物(4~20)
			腎臓	*E* 体(10) *Z* 体(5)	M-23(15)、M-25(9)、M-12(5)、M-17(5)、M-22(5)、M-20(4)、未同定代謝物(3~10)
			血漿	*E* 体(6) *Z* 体(2)	M-17(25)、M-25(18)、M-22(8)、M-19(2)、M-23(3)、未同定代謝物(1~7)
	[ben-¹⁴C]PBM	雄	肝臓	*E* 体(18) *Z* 体(6)	M-23(20)、M-25(16)、M-20(10)、M-12(8)、M-17(5)、M-24(2)、未同定代謝物(2~17)
			腎臓	*E* 体(6) *Z* 体(4)	M-23(11)、M-12(7)、M-25(6)、M-17(5)、M-20(6)、未同定代謝物(2~9)
			血漿	*E* 体(4) *Z* 体(1)	M-17(36)、M-25(24)、M-12(3)、M-23(3)、M-19(1)、未同定代謝物(1~8)
		雌	肝臓	*E* 体(30) *Z* 体(9)	M-23(28)、M-25(20)、M-12(15)、M-20(8)、M-17(3)、M-24(2)、未同定代謝物(1~10)
			腎臓	*E* 体(14) *Z* 体(6)	M-23(20)、M-25(11)、M-12(10)、M-20(5)、M-17(4)、未同定代謝物(2~11)
			血漿	*E* 体(7) *Z* 体(2)	M-25(28)、M-17(20)、M-23(5)、M-20(4)、M-19(2)、M-13/17(1)、未同定代謝物(2~5)

－：検出されなかった。

④　排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]PBM 若しくは[ben-¹⁴C]PBM（*E* 体:*Z* 体＝4:1 の混合体）を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Fischer ラット（一群雌 3 匹）に低用量の非標識体を 6 日間反復経口投与後に各標識体を

単回投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、糞尿中に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿及び糞中であり、尿中への排泄は雄で 34～37%TAR、雌で 42～51%TAR と雌の方が多く、糞中への排泄は雄で 54～62%TAR、雌で 39～49%TAR と雄の方が多かった。呼気への排泄は認められなかった。(参照 2)

表 5　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口								反復経口	
投与量	5 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重/日	
標識体	[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM		[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM		[pyr-^{14}C]PBM	[ben-^{14}C]PBM
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	雌
尿	34.0	42.2	33.9	48.2	35.3	51.0	36.5	49.7	49.4	46.1
糞	58.3	46.5	62.4	49.3	53.9	45.8	56.2	38.7	42.7	45.5
カーカス	0.2	0.3	0.2	0.0	0.6	0.6	0.3	0.5	0.5	0.2
ケージ洗浄液	0.5	1.5	0.6	0.4	1.5	1.6	0.5	2.6	0.7	1.0
計	93.0	90.5	97.1	97.9	91.3	99.0	93.5	91.5	93.3	92.8

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]PBM 又は[ben-^{14}C]PBM（*E* 体：*Z* 体＝4：1 の混合体）を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中排泄率は、雄で 65～71%TAR、雌で 55～60%TAR であった。この時の糞中排泄率は 0.2～0.4%TAR であり、尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における糞中排泄量のほぼ全量が胆汁を介した排泄によると考えられた。(参照 2)

表 6　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	65.4	59.6	70.7	55.3
尿	21.3	20.8	19.5	29.8
糞	0.4	0.2	0.2	0.2
消化管内容物	7.3	5.0	1.7	6.3
カーカス	3.0	6.1	3.0	3.5

（2）*E* 体、*Z* 体単独

① 吸収

Fischer ラット（一群雌雄各 2 匹）に[pyr-^{14}C]PBM-*E* 又は[pyr-^{14}C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、血中放射能濃度は投与 3 時間後に最高に達した後、6～8 時間で再び極大を示し、2 相性を示した。吸収には *E* 体、*Z* 体の異性体間及び雌雄間で大きな差はみられなかった。(参照 4)

表 7　血中放射能濃度推移

標識体	[pyr-^{14}C]PBM-*E*		[pyr-^{14}C]PBM-*Z*	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}(α相)(時間)	3	3	3	0.7~3
T_{max}(β相)(時間)	8	8	6	6
C_{max}（α相）(μg/mL)	0.97	1.37	1.19	0.77
C_{max}（β相）(μg/mL)	0.69	0.98	0.94	0.89

② 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (2)③a.]の[pyr-^{14}C]PBM-*E* 及び[pyr-^{14}C]PBM-*Z* 投与群で得られた投与後 24 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (2)③b.]で得られた投与後 24 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 8 に、胆汁中代謝物は表 9 に示されている。

尿中には親化合物は認められなかった。*E* 体投与群の主要代謝物は M-22 であり、他に M-1、M-17、M-19、M-20、M-25 及び 9 種類の未同定代謝物が検出された。*Z* 体投与群では M-22 及び M-19 が主要代謝物であり、他に M-1、M-6、M-17、M-25 及び 8 種類の未同定代謝物が検出された。

糞中では、雌においてのみ親化合物 *Z* 体が微量（0.7%TAR）検出され、主要代謝物は M-22 であった。その他に *E* 体投与群では M-5、M-11、M-17、M-20、M-25、M-30 及び 8 種類の未同定代謝物が、*Z* 体投与群では M-6、M-12、M-17、M-25、M-30 及び 6 種類の未同定代謝物が検出された。

胆汁中に親化合物は認められず、*E* 体投与群では M-5 抱合体、M-11 抱合体、M-30 抱合体及び 10 種類の未同定代謝物が、*Z* 投与群では M-6 抱合体、M-12 抱合体、M-30 抱合体及び 3 種の未同定代謝物が検出された。その他に[pyr-^{14}C]標識体投与群では *E* 体及び *Z* 体に共通して遊離型の M-22 が検出された。

主要代謝経路は *E* 体及び *Z* 体にほぼ共通し、①メチルエステルの加水分解、②メトキシイミノエチレン基のアセチル基への変換、③ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化④ピリミジン環-5 位の水酸化、⑤メトキシイミノ基の脱メチル化、⑥オクサジン環化、⑦ピリミジン環-ベンゼン環間のエーテル結合切断であると推定された。ラット体内では *E* 体と *Z* 体間の異性化反応は起こらないものと考えられた。(参照 6、7)

表 8　尿及び糞中代謝物（%TAR）

標識体	性別	試料	ピリミノバックメチル	代謝物
[pyr-^{14}C]PBM-*E*	雄	尿	－	M-22(9.7)、M-17(0.5)、M-19(0.5)、M-1(0.2)、M-20(0.1)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.2~2.1)
		糞	－	M-22(5.0)、M-17(1.4)、M-30(0.8)、M-5(0.5)、M-20(0.5)、M-11(0.4)、M-25(0.4)、未同定代謝物(0.3~12.6)
	雌	尿	－	M-22(12.1)、M-17(2.7)、M-20(2.1)、M-19(0.5)、M-1(0.4)、M-25(0.2)、未同定代謝物(0.6~5.1)
		糞	－	M-22(3.0)、M-20(0.4)、M-17(0.3)、M-30(0.3)、M-5(0.2)、M-11(0.2)、M-25(0.2)、未同定代謝物(0.2~8.2)
[pyr-^{14}C]PBM-*Z*	雄	尿	－	M-22(22.3)、M-19(3.7)、M-6(0.6)、M-17(0.4)、M-25(0.4)、M-1(0.1)、未同定代謝物(0.9~6.3)
		糞	－	M-22(6.9)、M-30(0.8)、M-6(0.6)、M-12(0.2)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.7~1.1)
	雌	尿	－	M-19(21.9)、M-22(15.6)、M-17(1.7)、M-6(0.7)、M-25(0.3)、未同定代謝物(1.4~4.4)
		糞	*Z*体(0.7)	M-22(3.3)、M-30(0.3)、M-6(0.4)、M-12(0.1)、M-25(0.1)、未同定代謝物(0.1~1.0)

－：検出されなかった。

表 9　胆汁中代謝物（%TAR）

標識体	性別	ピリミノバックメチル	代謝物
[pyr-^{14}C]PBM-*E*	雄	－	M-5 抱合体(6.9)、M-11 抱合体(3.5)、M-30 抱合体(1.7)、M-22 (1.3)、未同定代謝物(0.3~6.7)
	雌	－	M-5 抱合体(6.6)、M-11 抱合体(3.6)、M-30 抱合体(2.1)、M-22(1.6)、未同定代謝物(0.7~7.6)
[pyr-^{14}C]PBM-*Z*	雄	－	M-6 抱合体(16.1)、M-30 抱合体(10.6)、M-12 抱合体(3.6)、M-22(3.1)、未同定代謝物(1.7~4.3)
	雌	－	M-6 抱合体(19.6)、M-12 抱合体(4.0)、M-30 抱合体(3.6)、M-22(2.5)、未同定代謝物(1.2~6.3)
[ben-^{14}C]PBM-*E*	雄	－	M-5 抱合体(3.8)、M-11 抱合体(1.5)、M-30 抱合体(0.9)、未同定代謝物(0.5~2.4)
	雌	－	M-5 抱合体(7.7)、M-11 抱合体(3.2)、M-30 抱合体(2.5)、未同定代謝物(1.4~7.5)
[ben-^{14}C]PBM-*Z*	雄	－	M-6 抱合体(13.3)、M-30 抱合体(7.5)、M-12 抱合体(2.5)、未同定代謝物(0.7~4.7)
	雌	－	M-6 抱合体(21.7)、M-12 抱合体(3.7)、M-30 抱合体(1.9)、未同定代謝物(1.6~8.2)

－：検出されなかった。

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 1 匹）に [pyr-^{14}C]PBM-*E*、[pyr-^{14}C]PBM-*Z*、[ben-^{14}C]PBM-*E* 又は[ben-^{14}C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

いずれの標識体においても、雌雄ともに *E* 体投与では糞中排泄が尿中排泄より多く、*Z* 体投与では尿中排泄が糞中排泄より多かった。呼気への排泄は認められなかった。（参照 7）

表 10　投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr-^{14}C]PBM-*E*		[pyr-^{14}C]PBM-*Z*		[ben^{14}C]PBM-*E*		[ben-^{14}C]PBM-*Z*	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	28.9	45.0	60.1	71.6	25.3	24.6	57.0	71.1
糞	69.3	56.0	31.1	22.1	67.0	69.5	40.7	31.4
計	98.2	101	91.2	93.7	92.3	94.1	97.7	103

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 1～3 匹）に [pyr-^{14}C]PBM-*E*、[pyr-^{14}C]PBM-*Z*、[ben-^{14}C]PBM-*E* 又は[ben-^{14}C]PBM-*Z* を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の胆汁中排泄率は表 11 に示されている。

胆汁中への排泄は、投与後 24 時間で 25～65%TAR、48 時間で 38～81%TAR であった。（参照 6）

表 11　投与後 24 及び 48 時間の胆汁中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr-^{14}C]PBM-*E*		[pyr-^{14}C]PBM-*Z*		[ben^{14}C]PBM-*E*		[ben-^{14}C]PBM-*Z*	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	54.2	57.9	56.1	51.8	25.4	65.2	39.5	55.2
投与後 48 時間	80.7	59.3	56.5	52.5	38.3	66.6	48.3	57.3

④ ラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験

Fischer ラット（雄 1 匹）の初代培養肝細胞 4~5×10^{5} cells/プレートに対し、[ben-^{14}C]PBM-*E* 又は[ben^{14}C]PBM-*Z* を約 1 μg（*E* 体：3.8 μM、*Z* 体：2.3 μM）の割合で処理し、0.5 及び 4 時間後に代謝物の分析が行われた。

処理 0.5 時間後では、*E* 体及び *Z* 体処理群ともに親化合物は 34.2～35.2%TAR 残存したが、4 時間後には 0.4～1.8%TAR に減少した。*E* 体処理群では、M-4、M-5、M-11、M-13、M-23、M-25 及び M-33 が同定され、主要代謝物は M-5（15.6%TAR）であった。*Z* 体処理群では、M-6、M-12、M-25、M-27 及び M-33 が同定され、主要代謝物は M-6（41.1%TAR）であった。代謝物の一部は抱合体

であった。*E*体及び*Z*体の代謝部位は同等であり、*E*体と*Z*体間の異性化はみられなかった。(参照 5)

2. 植物体内運命試験

水稲(品種:金南風)の 4 葉期に[pyr-^{14}C]PBM 又は[ben-^{14}C]PBM(*E*体:*Z*体=5:1 の混合体)を 30 g ai/ha(実用量)又は 255 g ai/ha(高薬量:実用量の 8.5 倍に相当)の用量で湛水処理(湛水深 4 cm)し、処理 46 日後(青刈期)及び 109 日後(収穫期)に採取した試料を用いて植物体内運命試験が実施された。

青刈期及び収穫期における各部の放射能分布は表 12 に、稲体中代謝物は表 13 に示されている。

実用量処理区では、収穫期には 64~79%TAR が土壌に残存し、その大部分(50~75%TAR)が 0~5 cm の土壌表層に分布した。稲体中の総残留放射能は 10~11%TAR で、その大部分(約 90%TRR)は稲わらから検出され、玄米に移行した放射能は約 2%TRR であった。青刈期における残留放射能分布は収穫期に近似していた。

玄米の抽出液中に親化合物は検出されず、代謝物として M-6 が微量(0.1%TRR)検出された。玄米中の抽出残渣は 1.1~3.4 %TRR で、そのうち 0.5~1.6%TRR が糖画分から検出された。

青刈期の茎葉及び収穫期の稲わらからの抽出放射能は 38~66%TRR であった。[pyr-^{14}C]PBM 処理区では親化合物は検出されなかったが、[ben-^{14}C]PBM 処理区では親化合物の *E*体及び*Z*体が 2.8~9.0%TRR(0.003~0.006 mg/kg)検出された。代謝物として、*E* 体及び *Z* 体のピリミジン環のメトキシ基がモノ脱メチル化した M-5 及び M-6 並びにこれらの代謝物のグルコース抱合体 M-7 及び M-8 がそれぞれ 3.4~5.9%TRR(0.002~0.006 mg/kg)及び 0.9~3.4%TRR(0.0006~0.0035 mg/kg)検出された。その他、[ben-^{14}C]PBM 処理区のみで、イミノ部分が加水分解された M-24 が 1.2%TRR(0.0012 mg/kg)検出された。青刈期の茎葉及び収穫期の稲わらの抽出残渣は 34~52%TRR で、セルロース等に取り込まれた ^{14}C グルコースの割合は 4.2~19.2%TRR であった。

青刈期及び収穫期の土壌では、表層 5 cm までの土壌中に[pyr-^{14}C]PBM 処理区では親化合物 *E*体及び*Z*体がそれぞれ 1.1~2.4 及び 0.5~0.9%TAR 残存し、主要代謝物として M-5 が 10.0~16.3%TAR、M-6 が 1.7~3.5%TAR 検出された。[ben-^{14}C]PBM 処理区では、親化合物 *E*体及び*Z*体がそれぞれ 11.4~21.0 及び 3.6~5.7%TAR 残存し、主要代謝物として M-5 が 19.2~23.5%TAR、M-6 が 4.1~5.1%TAR 検出された。土壌残渣中放射能は 23.0~36.8%TAR であり、そのうちフルボ酸画分への取り込み(14.2~19.4%TAR)が最も多かった。

高薬量処理区の玄米、稲わら、青刈茎葉及び土壌中の放射能分布並びに代謝物の化学形態は、処理濃度の影響が若干あるものの、総じて実用量処理区と類似していた。(参照 8)

表 12 青刈期及び収穫期における各部の放射能分布

試料			30 g ai/ha 処理区				255 g ai/ha 処理区			
			[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM		[pyr-^{14}C]PBM		[ben-^{14}C]PBM	
			%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg	%TAR (%TRR)	mg/kg
青刈期	茎葉		11.7	0.101	6.8	0.0713	12.9	1.91	11.8	1.54
	土壌		73.8	/	84.7	/	67.7	/	93.7	/
収穫期	稲体		10.4 (100)	/	10.9 (100)	/	8.4 (100)	/	17.0 (100)	/
		玄米	0.4 (3.9)	0.0068	0.2 (2.0)	0.0059	0.4 (5.2)	0.065	0.3 (1.5)	0.062
		もみ殻	0.2 (1.8)	0.0167	0.2 (1.9)	0.0288	0.2 (2.9)	0.182	0.3 (1.6)	0.360
		稲わら	9.4 (89.9)	0.0611	10.2 (93.8)	0.0982	7.2 (85.4)	0.735	16.0 (94.0)	1.880
		根	0.5 (4.4)	0.0704	0.3 (2.3)	0.0775	0.6 (6.5)	1.31	0.5 (2.9)	1.53
	土壌		64.4	/	78.8	/	62.3	/	90.3	/

/:算出せず

表 13 青刈期及び収穫期における稲体中代謝物(%TRR)

処理区	30 g ai/ha 処理区						255 g ai/ha 処理区					
標識体	[pyr-^{14}C]PBM			[ben-^{14}C]PBM			[pyr-^{14}C]PBM			[ben-^{14}C]PBM		
試料採取時期	青刈期	収穫期		青刈期	収穫期		青刈期	収穫期		青刈期	収穫期	
試料	茎葉	玄米	稲わら	茎葉	玄米	稲わら	茎葉	玄米	稲わら	茎葉	玄米	稲わら
抽出放射能	60.6	0.5	37.6	65.7	0.9	53.2	58.4	0.6	28.6	76.2	0.5	52.0
*E*体	<0.1	-	<0.1	9.0	<0.1	4.7	1.7	<0.2	0.2	6.3	<0.1	3.9
*Z*体	<0.1	-	<0.1	4.4	<0.1	2.8	1.2	<0.2	<0.2	3.0	<0.1	1.9
M-5	4.9	-	4.6	6.8	<0.1	5.9	2.7	<0.2	3.1	4.6	<0.1	6.4
M-6	3.0	-	3.4	3.6	0.1	4.0	2.5	0.2	4.7	2.7	<0.1	2.9
M-7	9.3	-	1.0	5.2	<0.1	2.5	10.0	<0.2	1.6	7.8	<0.1	1.2
M-8	9.6	-	0.9	6.1	<0.1	3.4	11.3	<0.2	0.6	11.0	<0.1	2.3
M-23	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.2	<0.2	0.6	<0.1	0.4
M-24	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	1.2	0.2	<0.2	<0.2	0.8	<0.1	0.9
M-33	<0.1	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.2	<0.2	0.8	<0.1	0.4
未同定	33.8	-	27.7	30.6	0.8	28.7	28.4	<0.6	18.4	38.6	0.5	31.7
抽出残渣	39.4	3.4	52.3	34.3	1.1	40.6	41.6	4.6	56.8	23.8	1.0	42.0

-:分析されず

3. 土壌中運命試験

(1)好気的土壌中運命試験(湛水及び畑条件)

[ben-^{14}C]PBM-*E* 及び *Z* 並びに[pyr-^{14}C]PBM-*E* 及び *Z* を軽埴土(茨城)及び埴壌土(大阪)に乾土あたり 0.137~0.15 mg/kg となるように土壌処理し、好気的湛水(非滅菌及び滅菌)及び畑条件下で、30℃でインキュベートして土壌中運命試験が実施された。インキュベート期間は、茨城土壌で最長 335 日間、大阪土壌で最長 56 日間とした。

各土壌における抽出放射能の主要成分は表 14 に示されている。

好気的湛水条件（非滅菌）下では、茨城土壌に比して大阪土壌で分解が速やかであった。主要分解物は、いずれの標識体においても *E* 体処理区で M-5、*Z* 体処理区で M-6 であった。M-5 は茨城土壌で処理 114 日後（21.5%TAR）、大阪土壌で 7 日後（71.4%TAR）に最大に達した後減衰した。一方、M-6 は茨城土壌で 56 日後（24.1%TAR）、大阪土壌で 14 日後（69.7%TAR）に最大に達した後減衰した。この他に、*E* 体処理区では M-4 が 0.7～3.3%TAR、*Z* 体処理区では M-26 が 0.4～3.0%TAR 認められ、両処理区に共通の分解物として大阪土壌では M-3 が 4.7～5.7%TAR 検出された。$^{14}CO_2$ の生成量は時間の経過とともに増加した。抽出残渣中の残留放射能は、いずれの処理区においても経時的に漸増し、その多くはフルボ酸画分に存在した。有機溶媒による分画を実施した結果、M-1、M-2、M-3 及び M-4 が同定された。

ピリミノバックメチルは土壌中において、*E* 体は M-5 から M-4、M-3 へ、*Z* 体は M-6 から M-26、M-3 へ分解され、また、両異性体に共通した経路として M-24 から M-2 を経て一部は CO_2 へ分解されるが、大部分は終末残渣となり、最終的には徐々に無機化されると考えられた。推定分解経路は、ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体の対応するピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化、ベンゼン環-ピリミジン環間のエーテル結合の切断であると考えられた。

滅菌湛水状態及び畑状態では両土壌ともに分解は著しく遅く、試験終了時点で滅菌湛水状態では 80%TAR 以上、畑状態では 54～84%TAR の親化合物が残存した。このことから、ピリミノバックメチルの土壌中での分解には、嫌気性微生物が関与しているものと考えられた。

E 体及び *Z* 体の好気的湛水条件における推定半減期は、茨城土壌でそれぞれ 133 及び 62.9 日、大阪土壌で 2.0 及び 3.6 日であった。（参照 9）

表 14　各土壌における抽出放射能の主要成分（%TAR）

培養条件		好気的湛水（非滅菌）				好気的湛水（滅菌）		畑	
標識体		[ben-14C] PBM-*E*	[ben-14C] PBM-*Z*	[pyr-14C] PBM-*E*	[pyr-14C] PBM-*Z*	[ben-14C] PBM-*E*	[ben-14C] PBM-*Z*	[ben-14C] PBM-*E*	[ben-14C] PBM-*Z*
茨城土壌（335日後）	*E* 体	22.8	1.0	28.9	1.2	80.1	5.5	79.4	6.0
	Z 体	0.3	12.4	0.5	10.1	1.7	82.2	1.7	53.7
	M-5	11.9	0.5	9.2	0.5	0.3	<0.2	1.5	<0.2
	M-6	<0.2	8.4	<0.2	4.5	<0.2	0.2	<0.2	1.8
	$^{14}CO_2$	18.9	23.2	23.0	31.3	<0.2	<0.2	3.0	8.9
	残渣	35.3	42.7	25.3	26.9	14.3	9.3	11.8	19.1
大阪土壌（56日後）	*E* 体	1.2	0.2	1.3	<0.2	93.4	2.2	84.1	1.8
	Z 体	<0.2	1.8	<0.2	1.4	2.4	84.9	4.0	69.8
	M-5	11.0	0.3	11.6	<0.2	0.2	<0.2	0.8	<0.2
	M-6	0.3	28.7	0.3	20.1	<0.2	0.2	<0.2	3.0
	$^{14}CO_2$	3.1	3.7	19.3	20.8	<0.2	0.3	1.5	3.6
	残渣	57.0	34.9	56.8	38.7	6.9	3.8	6.6	11.6

（２）土壌吸着試験

ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のそれぞれについて、5 種類の国内土壌[軽埴土（宮城及び茨城）、砂質埴壌土（茨城）及び埴壌土（静岡及び大阪）]を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は、*E* 体で 7.51～45.7、*Z* 体で 3.78～22.9 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は、*E* 体で 425～1,270、*Z* 体で 215～636 であった。（参照 16）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

ピリミノバックメチル原体（*E* 体：*Z* 体＝4.4：1 の混合体）を、pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 5.2 mg/L となるように添加した後、50±1℃で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4～9 の各緩衝液中でのピリミノバックメチルの分解率は 10%以下であり、加水分解に対して安定であった。*E* 体、*Z* 体間の光異性化は認められず、いずれの pH でも推定半減期は 1 年以上であった。（参照 10）

（２）水中光分解試験

滅菌自然水［河川水（静岡）、pH 7.8～7.9］及び滅菌蒸留水（pH 5.8）に、[ben-14C]PBM-*E* 及び *Z* 並びに[pyr-14C]PBM-*E* 及び *Z* を 4 mg/L［*E* 体：約 3.4mg/L、*Z* 体：約 0.6 mg/L（*E* 体：*Z* 体＝5.7：1）］となるように添加した後、25±2℃で 5 日間（120 時間）キセノン光（光強度：59 W/m²、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

自然水及び蒸留水における放射能の回収率は 86%以上であった。ピリミノバックメチルは、自然水及び蒸留水中で光照射を受けた場合には異性化した。照射後 6 時間で *E* 体/*Z* 体の比率が 5：1 から 4：6 に変化し、以降ほぼその比率が維持されたまま *E* 体及び *Z* 体の合計量が減衰した。分解物として M-2、M-24、M-25 及び M-35 が同定された。その他に少量の未同定分解物が多数認められた。主要分解物は M-2 で、[pyr-14C]PBM-*E* 及び *Z* を添加した自然水試験区の照射後 96 時間及び 120 時間において最大約 10%TAR 検出された。推定分解経路は、オキシム部位の加水分解、メチルエステルの加水分解、ベンゼン環とピリミジン環間のエーテル結合の切断、オキシム部位の加水分解後の一部環化であると考えられた。

ピリミノバックメチルの光分解による推定半減期は、自然水中で 74～165 時間、蒸留水中で 495～770 時間、太陽光換算では自然水中で 24～52 日、蒸留水中で 156～244 日であった。（参照 11、12）

（3）ブラックライトによる水中光分解試験

滅菌蒸留水、自然水［河川水（静岡）、pH 7.52］及び滅菌自然水（pH 8.18）に、ピリミノバックメチル *E* 体又は *Z* 体を 1.4 mg/L となるように添加し、25℃で 58 日間ブラックライト（光強度：8.24 W/m²、波長：310～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ブラックライト照射により、*E* 体は一部 *Z* 体に、*Z* 体も一部 *E* 体に光異性化し、照射 3 日後に平衡に達した。いずれの水溶液においても、*E* 体/*Z* 体の生成比率は約 1：1.3 であった。*E* 体及び *Z* 体の合計値から、分解はほとんど認められなかった。滅菌蒸留水、自然水及び滅菌自然水中における推定半減期は、*E* 体でそれぞれ 495、231 及び 133 日、*Z* 体でそれぞれ 301、178 及び 133 日であった。（参照 13）

（4）太陽光による水中光分解試験

水田土壌（栃木）に蒸留水を加えてろ過した模擬田面水、滅菌田面水及び滅菌蒸留水に[ben-^{14}C]PBM を 1.01 mg/L 又は[pyr-^{14}C]PBM を 0.992 mg/L となるように添加した後、太陽光に 55 日間暴露して水中光分解試験が実施された。

模擬田面水では、照射 0 時間において *E* 体及び *Z* 体はそれぞれ 75.3～90.8 及び 8.0～11.4%TAR 検出されたが、照射 55 日後には、*E* 体は 18.9～19.2%TAR に減衰し、*Z* 体は 20.6～21.0%TAR に増加した。照射 0 時間の *E* 体/*Z* 体比は約 1：0.1 であったが、模擬田面水では、照射 55 日後の *E* 体/*Z* 体比は約 1：1.1 となり、*Z* 体量比の増加がみられた。推定半減期は 33～57 日であった。分解物として、[ben-^{14}C]PBM では M-4、M-5、M-6 及び M-25、[pyr-^{14}C]PBM では M-2、M-5、M-6 及び M-25 が 0.2～1.6%TAR 検出された。滅菌蒸留水では光異性化及び分解は少なかった。（参照 14）

（5）太陽光及び高圧水銀灯による水中光分解試験

ピリミノバックメチルの 4.94 mg/L 溶液を太陽光に 224 時間（8 時間/日）暴露し、又は 5.2 mg/L 溶液に高圧水銀灯（光強度：130～140 W/m²）を 18 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

太陽光照射により光異性化が起こり、4.5 時間後に平衡に達した（*E* 体：*Z* 体≒1：1.35）。分解率は照射 224 時間後で 8.7%であり、ピリミノバックメチルは水中で太陽光に安定であると考えられた。高圧水銀灯照射においても光異性化が起こり、照射 1 時間後で異性化は平衡に達した（*E* 体：*Z* 体≒1.37：1）。分解率は照射 18 時間後で 4.5%であり、水中で安定であると考えられた。（参照 15）

5．土壌残留試験

洪積火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積土・埴壌土（大阪）、沖積土・埴壌土（北海道）及び沖積火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、ピリミノバックメチル *E* 体、*Z*

体、分解物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 15 に示されている。

洪積土・埴壌土（大阪）を用いた圃場試験では、処理 7 日後以降の残留値は定量限界未満となり、半減期の推定はできなかった。分解物 M-5 及び M-6 は容器内試験で検出され、処理 7～14 日後に最大値（約 0.1 mg/kg）に達し、その後漸減した。圃場試験では、M-5 は処理 7 日後に最大で 0.01 mg/kg 検出されたが、ほとんどの時点で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であり、M-6 はすべての時点で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であった。（参照 17）

表 15　土壌残留試験成績

試験	濃度 1)	土壌	推定半減期（日） ピリミノバックメチル
容器内試験	0.149 mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	133　（*E* 体）
	0.137 mg/kg	洪積土・埴壌土	2.0　（*E* 体）
	0.151mg/kg	洪積火山灰土・軽埴土	62.9　（*Z* 体）
		洪積土・埴壌土	3.6　（*Z* 体）
圃場試験	30 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	7.6
		洪積土・埴壌土	推定不可
	30 g ai/ha	洪積火山灰土・軽埴土	11.6
		洪積土・埴壌土	推定不可
	150 g ai/ha	沖積火山灰土・軽埴土	9
		沖積土・埴壌土	21

1）容器内試験では純品、圃場試験では粒剤を使用。

6．作物等残留試験

（1）作物残留試験

水稲を用いて、ピリミノバックメチル *E* 体、*Z* 体、代謝物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

ピリミノバックメチルの最大残留値は、散布 61 日後に収穫した稲わらで認められた *E* 体の 0.03 mg/kg であった。稲わらにおける *Z* 体、代謝物 M-5 及び M-6 の残留値は、いずれも定量限界未満であった。玄米中の残留値はすべて定量限界未満であった。（参照 18）

（2）魚介類における最大推定残留値

ピリミノバックメチルの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ピリミノバックメチルの水産 PEC は *E* 体で 0.052 μg/L、*Z* 体で 0.028 μg/L、BCF は *E* 体で 71、*Z* 体で 44（いずれも計算値）、魚介類における最大推定残留値は *E* 体で 0.018 mg/kg、*Z* 体で 0.006 mg/kg であった。（参照 99）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ピリミノバックメチルを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 16 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、ピリミノバックメチルが最大の残留を示す使用条件で水稲に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16　食品中より摂取されるピリミノバックメチル（*E*体＋*Z*体）の推定摂取量

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均（体重：53.3 kg）		小児（1~6 歳）（体重：15.8 kg）		妊婦（体重：55.6 kg）		高齢者（65 歳以上）（体重：54.2 kg）	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.025	94.1	2.35	42.8	1.07	94.1	2.35	94.1	2.35
合計			2.35		1.07		2.35		2.35

・残留値は最大推定残留値を用いた。
・玄米のデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
・「ff」：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 105～107）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
・「摂取量」：残留値から求めたピリミノバックメチル（*E*体＋*Z*体）の推定摂取量（μg/人/日）

7．一般薬理試験

ピリミノバックメチルのマウス、ラット及びヒト（赤血球）を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 19）

表 17　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数／群	投与量 (mg/kg 体重)（投与経路）	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢・末梢神経系	一般状態（Irwin 法）	ICR マウス	雄 5	0、500、1,000、5,000（経口）[a]	500	1,000	運動抑制、驚愕及び体緊張低下
	運動協調性（Rota-Rod 法）	ICR マウス	雄 10	0、100、300、1,000（経口）[a]	300	1,000	持続時間減少
	胃腸管炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0、100、300、1,000（経口）[a]	100	300	炭末輸送能減少
呼吸循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	Wistar ラット	雄 3	0、1,000（十二指腸）[a]	1,000	－	影響なし

試験の種類		動物種	動物数／群	投与量 (mg/kg 体重)（投与経路）	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
血液系	抗凝固作用（PT、APTT、全血凝固時間）	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、1,000（経口）[a]	1,000	－	影響なし
	溶血作用	ヒト赤血球	3 人	0、0.03、0.1、0.3、1.0 (mg/mL)（*in vitro*）[b]	0.3 (mg/mL)	1.0 (mg/mL)	弱い溶血作用

注）溶媒として、[a]はコーン油を、[b]は生理食塩液を用いた。
－：最小作用量は設定できなかった。

8．急性毒性試験

ピリミノバックメチル原体（*E*体：*Z*体≒5：1 の混合体）及びピリミノバックメチル異性体（*E*体及び *Z*体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 20～25）

表 18　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）雄	LD_{50}（mg/kg 体重）雌	観察された症状
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹臥位、流涙、眼瞼下垂、褐色眼分泌物、軟便、タール便、下痢、5,000 mg/kg 体重で雌 2 例死亡
経口	B6C3F1 マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹臥位 死亡例なし
経口（*E*体）	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、失調性歩行、立毛 死亡例なし
経口（*Z*体）	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,850	2,370	嗜眠、自発運動低下、失調性歩行、腹臥、蒼白、不規則呼吸、筋弛緩、立毛、流涎、体温低下、うずくまり、閉眼、口周囲汚れ、眼からの分泌物、舌の腫れ
経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）>5.5	>5.5	鼻周囲及び眼周囲の赤着色 死亡例なし

代謝物（M-1、M-2、M-5、M-6、M-7、M-8、M-19、M-20、M-22、M-24、M-25、M-30 及び M-35）及び原体混在物（IP-1、IP-2、IP-3、IP-4、IP-5、IP-6、IP-7 及び IP-8）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 26～46）

表 19　急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD50（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
M-1	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軟便、自発運動低下、被毛汚れ、鼻出血 死亡例なし
M-2	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	5,150	運動量低下、よろめき歩行、流涙、疼痛反応の欠如、顔面の赤色斑、泌尿生殖器周囲の黄色汚れ、軟便、衰弱、縮瞳 5,000 mg/kg 体重で雌 2 例、5,500 mg/kg 体重で雌 4 例死亡
M-5	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、呼吸数増加、筋肉性振戦、間代性痙攣、立毛、円背位、閉眼 5,000 mg/kg 体重で雌 2 例死亡
M-6	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、活動亢進、呼吸数増加、立毛、鼻吻部の汚れ、円背位、閉眼 死亡例なし
M-7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、自発運動抑制、呼吸緩徐、うずくまり姿勢、よろめき歩行 死亡例なし
M-8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、身づくろい、身ぶるい、腹這い歩行、自発運動抑制、呼吸緩徐、うずくまり姿勢、よろめき歩行 死亡例なし
M-19	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎 死亡例なし
M-20	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動抑制、呼吸緩徐 死亡例なし
M-22	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M-24	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M-25	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻出血、軟便、被毛の汚れ、自発運動低下 死亡例なし
M-30	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鼻出血、軟便、被毛の汚れ、自発運動低下 死亡例なし
M-35	経口	SD ラット 雌 5 匹		>2,000	引きずり歩行、爪先歩行、流涙、自発運動低下、軟便、円背位 死亡例なし
IP-1	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、腹臥位、不規則呼吸 死亡例なし
IP-2	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	流涎、自発運動抑制、呼吸緩徐、紅涙、うずくまり姿勢、立毛、よろめき歩行、体温低下、肛門周囲の汚れ、糞量減少 死亡例なし
IP-3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	流涎、自発運動抑制、振戦、呼吸緩徐、泡沫液の口腔からの漏出、紅涙、腹臥位、散瞳、水様性粘液便、よろめき歩行、肛門周囲の汚れ、白色物質混入糞、糞量減少、軟便 死亡例なし
IP-4	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,860	3,050	嗜眠、活動低下、腹臥位、蒼白、発赤、失調性歩行、筋線維束痙攣、筋肉性振戦、呼吸緩徐、呼吸数増加、過呼吸、身づくろい動作消失、立毛、鼻吻の着色、眼分泌物の着色、流涎、体温低下、円背位、削痩、眼球突出、閉眼
IP-5	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,030	908	流涎、呼吸緩徐、自発運動抑制、うずくまり姿勢、立毛、紅涙、よろめき歩行、振戦、四肢強直、散瞳、口腔からの泡沫液漏出、横臥位、腹臥位、体温低下、蒼白、口腔又は尿道周辺の汚れ、肛門周囲の汚れ、糞量減少、軟便、水様性粘液便、泥状便
IP-6	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,790	2,180	嗜眠、活動低下、腹臥位、蒼白、失調性歩行、筋肉性振戦、不規則な呼吸動作、立毛、眼分泌物の着色、流涎、円背位、眼球突出、下痢、筋線維束痙攣、閉眼
IP-7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
IP-8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	活動低下、立毛、円背位 死亡例なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 47、48）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であり、軽度の感作性が認められた。（参照 49、50）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹、4 週間回復試験群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、5,000、20,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量	雄	3.8	37.8	378	1,550	4,110
(mg/kg 体重/日)	雌	4.1	42.1	413	1,680	4,300

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で血液生化学的検査値の変化（TP、Alb、A/G 比、T.Chol 及び GGT 増加）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.8 mg/kg 体重/日、雌：42.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。なお、4 週間回復試験群では、投与終了時にみられた変化のほとんどが回復又は回復傾向を示した。（参照 51）

表 21　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・副腎絶対重量増加	・MCHC 増加 ・尿比重低下 ・子宮萎縮
20,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・RBC、MCV 減少 ・MCHC、PLT 増加 ・T.Bil、BUN 増加 ・肝、腎絶対及び比重量[2]増加 ・副腎比重量増加 ・骨髄巨核球増生 ・甲状腺ろ胞過形成 ・肝細胞肥大 ・腎糸球体硝子滴沈着 ・腎糸球体硬化症	・体重増加抑制 ・Ht、Hb、MCV、MCH 減少 ・PLT 増加 ・T.Bil、BUN 増加 ・尿量増加 ・肝肥大 ・腎比重量増加 ・骨髄巨核球増生 ・甲状腺ろ胞過形成 ・肝細胞肥大 ・腎糸球体硝子滴沈着
5,000 ppm 以上	・Ht、Hb、MCH 減少 ・TP、Alb、A/G 比、T.Chol、GGT 増加 ・肝褐色化、肝肥大 ・膵臓腺房細胞好酸性化	・TP、Alb、A/G 比、T.Chol、GGT 増加 ・肝褐色化 ・肝絶対及び比重量、腎絶対重量増加 ・膵臓腺房細胞好酸性化
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、12.5、50 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

すべての投与群の雄で前立腺絶対及び比重量減少が観察されたが、予備試験において 1,600 mg/kg 体重/日を 2 週間投与しても同様の変化が認められないことから、この減少は対照群以外の全ての投与群に前立腺が未成熟な個体が存在したためと考えられ、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄で肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 22　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日		・ALP 増加
50 mg/kg 体重/日 以上	・肝絶対重量増加 ・肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）	・T.Chol、PL 減少 ・肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）
12.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53）

表 23　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大（すり硝子様細胞質）	・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大（すり硝子様細胞質）
20 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.9	4.7	295	627
(mg/kg 体重/日)	雌	1.2	5.9	372	777

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 25 に、腫瘍性病変［大顆粒性リンパ球（LGL）白血病、肝細胞腺腫及び子宮腺癌］の発生頻度は表 26 に示されている。

腫瘍性病変として、12,000 ppm 投与群の雌雄で LGL 白血病、雌で子宮腺癌、6,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、6,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で死亡率増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.7 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 54）

（肝細胞腺腫の発生機序に関しては[14. (1)～(6)]、子宮腺癌の発生機序に関しては[14. (7)]を参照）

表 25　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
12,000 ppm	・死亡率増加 ・削痩、立毛、耳介蒼白、自発運動低下、呼吸促拍 ・無機リン、T.Bil、LAP 増加	・網状赤血球数増加 ・LAP 増加 ・皮膚肉芽巣 ・腎蛋白円柱
6,000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、RBC、MCV、MCH 減少 ・PLT、網状赤血球数、BUN、カルシウム、T.Chol、GGT、TP 増加 ・尿量増加、電解質濃度低下 ・高タンパク尿動物数増加 ・肝褐色化、肝肥大 ・腎嚢胞、腎肥大 ・肝、腎、副腎及び脾絶対及び比重量増加 ・肝臓：小葉中心性肝細胞肥大、海綿状変性、限局性血管拡張 ・腎臓：慢性腎症[1)]、移行上皮過形成 ・副腎髄質過形成 ・唾液腺細胞変性 ・皮膚毛嚢萎縮	・死亡率増加 ・削痩、立毛、耳介蒼白、自発運動低下、呼吸促拍 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Ht、Hb、MCV、MCH 減少 ・PLT、BUN、カルシウム、無機リン、T.Chol、T.Bil、GGT、TP 増加 ・高タンパク尿動物数増加 ・肝褐色化、肝肥大 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・副腎比重量増加 ・肝臓：小葉中心性肝細胞肥大、泡沫細胞出現 ・腎臓：慢性腎症[1)] ・皮膚毛嚢萎縮
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1) 本剤投与により増加した慢性腎症は、糸球体硬化、糸球体硝子滴沈着及び線維化の進行が重度である。

表 26　LGL 白血病、肝細胞腺腫及び子宮腺癌の発生頻度

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		0	20	100	6,000	12,000	0	20	100	6,000	12,000
最終と殺動物	検査動物数	42	39	39	38	25	41	39	42	35	35
	LGL 白血病	6	2	9	9	12**	6	3	4	8	12*
	肝細胞腺腫	0	0	2	5*	4*	0	0	1	0	0
	子宮腺癌						0	0	0	2	5*
全動物	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	LGL 白血病	7	7	10	11	25***	9	10	9	13	20*
	肝細胞腺腫	0	0	2	5*	4	0	0	1	0	1
	子宮腺癌						0	0	0	4	7**

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（Fisher の直接確率計算法）

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.6	8.1	592	1,200
	雌	1.9	9.3	641	1,290

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 28 に、肝細胞腺腫の発生頻度は表 29 に示されている。

腫瘍性病変として、7,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。また、最終と殺動物では、7,000 ppm 投与群の雄及び 3,500 ppm 投与群の雌においても、同腫瘍の発生頻度に有意差がみられた。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、雌で肝細胞腺腫増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：8.1 mg/kg 体重/日、雌：9.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 55）

（肝細胞腺腫の発生機序に関しては[14. (1)～(6)]を参照）

表 28　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・PLT 増加 ・肝褐色化、肝黒色化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対重量減少 ・腎線維化	・肝褐色化、肝結節 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝変異細胞巣、肝細胞肥大 ・腎尿蛋白円柱
3,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・Ht、Hb、RBC、PLT 増加 ・腎尿細管好塩基性化 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・胃扁平上皮過形成
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29　肝細胞腺腫の発生頻度

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		0	10	50	3,500	7,000	0	10	50	3,500	7,000
最終と殺動物	検査動物数	41	39	45	42	42	36	37	38	36	37
	肝細胞腺腫	13	9	12	16	22*	5	3	7	13*	30**
全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫	18	10	13	19	25	8	4	8	16	39**

* : $p < 0.05$、** : $p < 0.01$（Fisher の直接確率計算法）

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、400 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	400 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	2	31	618
		雌	2	36	627
	F_1 世代	雄	2	34	721
		雌	2	38	738

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、親動物では 8,000 ppm 投与群の P 雄及び F_1 雌雄並びに 400 ppm 以上投与群の P 雌で体重増加抑制等が、児動物では 8,000 ppm 投与群の F_1 及び F_2 で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm（P 雄：31 mg/kg 体重/日、F_1 雄：34 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（P 雌：2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2 mg/kg 体重/日）、児動物では 400 ppm（P 雄：31 mg/kg 体重/日、P 雌：36 mg/kg 体重/日、F_1 雄：34 mg/kg 体重/日、F_1 雌：38 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 56）

表 31　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1 雄	親：P、児：F_1 雌	親：F_1、児：F_2 雄	親：F_1、児：F_2 雌
親動物	8,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・腎糸球体硬化/尿細管変性	・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・腎糸球体硬化/尿細管変性	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加
	400 ppm 以上	400 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	400 ppm 以下毒性所見なし	400 ppm 以下毒性所見なし
	20 ppm		毒性所見なし		
児動物	8,000 ppm	低体重（哺育 4 日以降）		低体重（哺育 4 日以降）	
	400 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22～25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、5、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群でラ音が観察され、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体表面の汚れ及び摂餌量の減少が認められた。胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群でラ音が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 57）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16～18 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、5、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween 80 0.1%混入 1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡（2 例）、早産（2 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児には投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 58）

１３．遺伝毒性試験

ピリミノバックメチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来培養細胞を用いた染色体異

常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス及びラットを用いた小核試験並びにピリミノバックメチル異性体（*E*体及び*Z*体）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表32に示されている。

CHO細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で構造的異常及び倍数体の誘発が認められたが、DNA損傷性は認められず、*in vivo*におけるマウス及びラットの小核試験を含め、その他の試験ではすべて陰性であったことから、ピリミノバックメチルには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照59～67）

表32　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA修復試験	*Bacillus subtilis* （H-17、M-45株）	272~8,700 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9） 136~4,350 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株）	100~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		Escherichia coli （WP2*uvr*A株）	156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	
	復帰突然変異試験（*E*体）	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験（*Z*体）	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来培養細胞	168~2,500 μg/mL（+/-S9） （6時間処理） 25.0~250 μg/mL（-S9） （24、48時間処理）	+S9で陽性 -S9で陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 （L5178Y）	50~1,500 μg/mL（-S9） 5~300 μg/mL（+S9）	陰性
in vivo	小核試験	ICRマウス（骨髄細胞） （一群雌雄各5匹）	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg体重 （単回強制経口投与）	陰性
	小核試験	SDラット（骨髄細胞） （一群雄6匹）	0、650、1,300、2,600 mg/kg体重 （腹腔内投与、1日1回、2日間）	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物（M-1、M-2、M-5、M-6、M-7、M-8、M-19、M-20、M-22、M-24、M-25、M-30及びM-35）及び原体混在物（IP-1、IP-2、IP-3、IP-4、IP-5、IP-6、IP-7及びIP-8）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は、表33に示されているとおりすべて陰性であった。（参照68～88）

表33　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M-1	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-2	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	100~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-5	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-6	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	50~5,000μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-7	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） 156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性 陰性
M-8	復帰突然変異試験	*S. thphimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-19	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9） 156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性 陰性
M-20	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-22	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-24	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-25	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株）	78.1~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		E. coli（WP2*uvr*A株）	156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-30	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
M-35	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA1535株）	78.1~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium （TA98、TA100、TA1537株） *E. coli*（WP2*uvr*A株）	156~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
IP-1	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
IP-2	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
IP-3	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
IP-4	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ(+/-S9)	陰性
IP-5	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	313~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
IP-6	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
IP-7	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
IP-8	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP 2*uvr*A 株)	50~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

ピリミノバックメチル投与により、雄ラット及び雌雄マウスにおいて肝細胞腺腫の増加が、雌ラットで子宮腺癌の増加が認められたため、これらの腫瘍の発生メカニズム解明の一環として、以下の試験が実施された。

（１）マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 8 匹）に原体を 0、50 及び 7,000 ppm の濃度で 4 週間連続混餌（検体摂取量：雄；12.1 及び 1,670 mg/kg 体重/日、雌；13.2 及び 1,930 mg/kg 体重/日）投与して、肝薬物代謝酵素への影響が調べられた。

7,000 ppm 投与群の雌雄で肝肥大が認められた。同群の雌では、総 P450 量の増加、*N*-DEM 及び AH 活性の有意な上昇（対照群の 1.4～2.1 倍）が、雄では総 P450 量の増加及び *N*-DEM 活性の上昇が認められたが、雌に比してその程度は低かった。50 ppm 投与群の雌雄では影響は認められなかった。（参照 89）

（２）ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

Fischer ラット（一群雄 4 匹）に原体及び異性体（*E* 体及び *Z* 体）を 0 及び 12,000 ppm の濃度で 4 週間連続混餌（検体摂取量；原体：1,100 mg/kg 体重/日、*E* 体：1,130 mg/kg 体重/日、*Z* 体：1,100 mg/kg 体重/日）投与して、肝薬物代謝酵素活性が測定された。

原体、*E* 体及び *Z* 体のいずれの投与群においても肝肥大がみられ、総 P450 量の増加及び *N*-DEM 活性の上昇が認められた。原体、*E* 体及び *Z* 体の肝薬物代謝酵素誘導能に量的な差はほとんど認められず、本質的には同じ作用と考えられた。（参照 90）

（３）チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた細胞間代謝共同阻害試験

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）の 6TG 感受性及び耐性株を用いて、*in vitro* 細胞間代謝共同阻害作用が検討された（処理濃度：9.4、18.8、37.5、75 及び 150 μg/mL）。陽性対照として TPA が用いられた。

37.5 μg/mL から 6TG 耐性株細胞の回収率が上昇し、75 μg/mL で最高値を示した。無処理区との回収率の差は、検体では 17%、陽性対照の TPA では 36%と算出され、検体には軽度な細胞間代謝共同阻害作用があるものと考えられた。（参照 91）

（４）ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験

ピリミノバックメチルのギャップ結合を介する細胞間連絡に及ぼす影響を明らかにするために、Fischer ラット（雌）の初代肝細胞を用いて、色素移行法により細胞間連絡阻害作用が検討された（処理濃度：15.6、62.5、250、1,000 及び 4,000 μg/mL）。陽性対照として PB が用いられた。

検体処理群では 15.6 μg/mL から細胞間の連絡阻害が認められた。細胞間連絡阻害率は、検体、PB ともに処理濃度及び処理時間に依存して上昇し、検体の最高濃度（4,000 μg/mL）では 76%の阻害率を示した。（参照 92）

（５）マウス及びラットを用いた肝臓内 P450 測定試験

マウスを用いた発がん性試験[11. (3)]における 0、50 及び 7,000 ppm 投与群並びにラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]における 0、100 及び 12,000 ppm 投与群の 52、78 及び 104 週時の保存肝臓標本（一群雌雄各 3 匹）を用いて、免疫抗体法により肝臓中 P450（CYP3A2）含量が測定された。

マウスでは、7,000 ppm 投与群の雌雄において、投与の長期化に伴い P450 陽性を示す肝臓部位は小葉中心帯から中間帯、周辺帯に拡大する傾向が示された。染色程度及び分布の拡大は、雌でより明らかであった。ラットにおいても 12,000 ppm 投与群の雌雄で同様の傾向が認められた。このことから、検体の高用量投与群では、マウス及びラットいずれにおいても肝 P450（CYP3A2）含量を増加さ

せる可能性が示唆された。（参照 93）

（6）マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験

ピリミノバックメチルの変異原性試験結果のほとんどが陰性であったが、CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で陽性を示したことから、二次的に DNA の損傷性を示すことも考えられたため、その可能性が検討された。

B6C3F1 マウス（雌 1 匹）に、ピリミノバックメチル原体 5,000 mg/kg 体重を単回強制経口投与して、アルカリ溶出法による肝細胞 DNA 損傷試験が実施された。陽性対照として ENU が用いられた。

ENU 投与群では DNA 溶出程度が大きく、顕著な DNA 損傷性を示したが、ピリミノバックメチル投与群の DNA 溶出は無処理群と同程度であり、検体が肝細胞に直接作用して DNA を損傷する可能性はないものと考えられた。（参照 94）

（7）ラットを用いた血清中エストロゲン及びプロゲステロン測定試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験［11.（2）］における 0、100 及び 12,000 ppm 投与群の 52 及び 104 週時の保存血清（一群雌 10 匹）を用いて、血清中エストロゲン（17βエストラジオール）及びプロゲステロン濃度が測定された。

血清中エストロゲン濃度には投与による影響は認められなかったが、プロゲステロン濃度は 12,000 ppm 投与群の 52 週時血清中では有意に減少し、その結果、E/P 比が有意に上昇した。104 週時では一貫した変化はみられなかった。この結果から、高用量群では試験期間内のある時期において、性ホルモンの不均衡状態が生体内で生じている可能性が示唆された。（参照 95）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリミノバックメチル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピリミノバックメチルのラットを用いた動物体内運命試験において、ピリミノバックメチルは速やかに吸収され、糞尿中に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、ほとんどの組織で投与 6 時間後に最高濃度となり、消化管、肝及び腎で高かったが、減衰は速やかで蓄積性は認められなかった。尿及び糞中の主要代謝物は M-19 及び M-22 であり、主要代謝経路は、メチルエステルの加水分解、ピリミジン環メトキシ基のモノ脱メチル化、ベンゼン環-ピリミジン環間のエーテル結合の切断及び抱合化であると考えられた。

^{14}C で標識したピリミノバックメチルの水稲を用いた植物体内運命試験において、湛水処理されたピリミノバックメチルは、収穫期において大部分（62～90%TAR）が土壌表層に残存した。稲体における残留値は 8～17%TAR で、その大部分が稲わらに残留し、玄米中への移行は 0.4%TAR 以下と少なかった。稲体における主要代謝物は M-5 及び M-6 であった。

ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体、代謝物 M-5 及び M-6 を分析対象化合物とした水稲における作物残留試験の結果、玄米中のピリミノバックメチル及び代謝物の残留値はいずれも定量限界未満であった。また、魚介類におけるピリミノバックメチルの最大推定残留値は *E* 体で 0.019 mg/kg、*Z* 体で 0.006 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピリミノバックメチル投与による影響は、主に肝臓、腎臓及び血液（貧血、ラットのみ）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄ラットで LGL 白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。

肝細胞腺腫については、ピリミノバックメチル投与により、ラット及びマウスにおいて有意な肝薬物代謝酵素誘導及び肝内 P450 量増加が認められ、ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）を用いた細胞間代謝共同阻害試験において有意な阻害効果が観察されたことから、本腫瘍発生頻度の増加は、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞間の連絡阻害が関与している可能性が考えられた。また、マウスを用いたアルカリ溶出法による肝細胞 DNA 損傷試験では陰性であったことから、検体が肝細胞に直接作用して DNA を損傷する可能性はないものと考えられた。

子宮腺癌の増加の原因については不明であるが、高用量群の雌において、52 週時の血清中プロゲステロン濃度が顕著に低下し、E/P 比が有意に上昇していたことから、卵巣からのホルモンがアンバランスな時期が存在し、相対的エストロゲン高値状態の持続が本腫瘍発生に関連している可能性が示唆された。

脾臓原発の LGL 白血病はラットに特異的な腫瘍であり、特に Fischer ラットに好発し、加齢に伴って発生率が増加することが知られている。ヒトにおいて同様の

白血病の発生は報告されていない。したがって、本剤によって LGL 白血病の増加が認められたが、本腫瘍はヒトに外挿することはできない腫瘍であると考えられる。また、本剤によって生体に影響となる遺伝毒性及び造血器系細胞への障害は認められていない。

以上のことから、ラット及びマウスにおいて認められたこれらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピリミノバックメチル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 34 に示されている。

表 34　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：37.8 雌：42.1	雄：378 雌：413	雌雄：血液生化学的検査値の変化（TP、Alb、A/G 比、T.Chol、GGT 増加）等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：4.7 雌：5.9	雄：295 雌：372	雄：体重増加抑制等 雌：死亡率増加等 LGL 白血病(雌雄)、肝細胞腺腫(雄)、子宮腺癌(雌)発生頻度増加
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：31　F_1 雄：34 P 雌：2　F_1 雌：2 児動物 P 雄：31　F_1 雄：34 P 雌：36　F_1 雌：38	親動物 P 雄：618　F_1 雄：721 P 雌：36　F_1 雌：38 児動物 P 雄：618　F_1 雄：721 P 雌：627　F_1 雌：738	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験	母動物：5 胎児：1,000	母動物：100 胎児：－	母動物：ラ音 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	2 年間発がん性試験	雄：8.1 雌：9.3	雄：592 雌：641	雄：体重増加抑制 雌：肝細胞腺腫増加等 肝細胞腺腫(雌)発生頻度増加
ウサギ	発生毒性試験	母動物：100 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雌雄：12.5	雌雄：50	雌雄：肝細胞質変性（すり硝子様細胞質）等
	1 年間慢性毒性試験	雌雄：20	雌雄：200	雌雄：ALP 増加等

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
－：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
M-1	2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-メトキシイミノエチル)安息香酸
M-2	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン
M-3	6-(1-メトキシイミノエチル)サリチル酸
M-4	メチル 6-[(*E*)-1-メトキシイミノエチル]サリチル酸エステル
M-5	メチル 2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(*E*)-1-メトキシイミノエチル)]安息香酸エステル
M-6	メチル 2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(*Z*)-1-メトキシイミノエチル)]安息香酸エステル
M-7	メチル 2-(4-β-D-グルコピラノシルオキシ-6-メトキシピリミジン)-6-[(*E*)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-8	メチル 2-(4-β-D-グルコピラノシルオキシ-6-メトキシピリミジン)-6-[(*Z*)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-11	メチル 2-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(*E*)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-12	メチル 2-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-[(*Z*)-1-メトキシイミノエチル]安息香酸エステル
M-13	8-ヒドロキシ-[4-(*E*)-メトキシイミノ]イソクロマン-1-オン
M-15	メチル 6-(1-ヒドロキシイミノエチル)サリチル酸エステル
M-17	メチル 6-アセチル-2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸エステル
M-19	8-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-4-メチルベンゾ[δ]オキサジン-1-オン
M-20	メチル 2-(1-ヒドロキシイミノエチル)-6-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)ベンゾエート
M-22	2,4-ジヒドロキシ-6-メトキシピリミジン
M-23	メチル 2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-ヒドロキシイミノエチル)安息香酸エステル
M-24	メチル 2-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-6-(1-ヒドロキシイミノエチル)安息香酸エステル
M-25	2-アセチル-6-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸
M-26	メチル 6-[(*Z*)-1-メトキシイミノエチル]サリチル酸エステル
M-27	8-ヒドロキシ-4-[(*Z*)-メトキシイミノ]イソクロマン-1-オン
M-29	6-アセチルサリチル酸
M-30	6-アセチル-2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸
M-33	8-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-4-メチル-ベンゾ[δ]オキサジン-1-オン
M-35	7-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-3-ヒドロキシ-3-メチルイソインドリン-1-オン
IP-1	4,6-ジメトキシ-2-[3-[(*E*)-1-(メトキシイミノ)エチル]フェノキシ]ピリミジン
IP-2	メチル 2-[(*E*)-1-(メトキシイミノ)エチル]-6-[[4-メトキシ-6-[2-メトキシカルボニル-3-[(*E*)-1-メトキシイミノ]エチル]フェノキシ]ピリミジン-2-イル]オキシ]安息香酸エステル
IP-3	メチル 2-[(*E*)-1-(メトキシイミノ)エチル]-6-[[4-メトキシ-6-[2-メトキシカルボニル-

（混合物）	3-[(*Z*)-1-メトキシイミノ]エチル]フェノキシ]ピリミジン-2-イル]オキシ]安息香酸エステル　及び　メチル 2-[(*Z*)-1-(メトキシイミノ)エチル]-6-[[4-メトキシ-6-[2-メトキシカルボニル-3-[(*E*)-1-メトキシイミノ]エチル]フェノキシ]ピリミジン-2-イル]オキシ]安息香酸エステル
IP-4	4,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノピリミジン
IP-5	ブチル 2-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ]-6-[1-(メトキシイミノ)エチル]安息香酸エステル
IP-6	4,6-ジメトキシ-2-メチルスルフォニルピリミジン
IP-7	4-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ]-(*RS*)-1-メチルイソインドリン-3-オン
IP-8	7-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)オキシ]-(*RS*)-3-メトキシ-3-メチルフタリド

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALS	アセト乳酸合成酵素
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ENU	*N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素
E/P 比	17β-エストラジオール/プロゲステロン比
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ−グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LAP	ロイシン アミノペプチダーゼ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LGL	ラージ・グラニュラー・リンフォサイティック（大顆粒リンパ球）
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
N-DEM	アミノピリン *N*-デメチラーゼ
P450	チトクローム P 450
PB	フェノバルビタール
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
6TG	6-チオグアニン
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TPA	12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート
TRR	総残留放射能

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名（分析部位）実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg) ピリミノバックメチル E体 最高値	ピリミノバックメチル E体 平均値	ピリミノバックメチル Z体 最高値	ピリミノバックメチル Z体 平均値	合計 (E体+Z体)	M-5 最高値	M-5 平均値	M-6 最高値	M-6 平均値
水稲（玄米）1993年	2	30 G	1	92 106	< 0.004 < 0.004	<0.003 < 0.003	< 0.004 < 0.004	< 0.003 < 0.003	< 0.006 < 0.006	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
水稲（稲わら）1993年				92 106	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
水稲（玄米）1995年	2	60 G	1	97 108	< 0.004 < 0.004	<0.003 < 0.003	< 0.004 < 0.004	< 0.003 < 0.003	< 0.006 < 0.006				
水稲（稲わら）1995年				97 108	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02				
水稲（玄米）1998年	2	150 G	2	74~75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
水稲（稲わら）1998年				74~75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02				
水稲（玄米）2006年	2	120 G	2	45 60~61 75	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01				
水稲（稲わら）2006年				45 60~61 75	0.02 0.03 <0.01	0.01* 0.02* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02* 0.03* <0.02				

注）G：粒剤
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜参照＞

1 農薬抄録　ピリミノバックメチル（除草剤）（平成 19 年 8 月 10 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表予定
2 [14]C-標識ピリミノバックメチルを用いたラットにおける吸収、排泄及び組織内分布：第一化学薬品株式株式会社、1995 年、未公表
3 [14]C-標識ピリミノバックメチルを用いたラット尿、糞、肝、腎、血漿中の代謝物分布：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
4 [14]C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体投与ラット血中濃度試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
5 [14]C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
6 [14]C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のラット胆汁中の代謝試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
7 [14]C-標識ピリミノバックメチル *E* 体及び *Z* 体のラット尿糞排泄及び代謝物分析：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
8 [14]C-標識ピリミノバックメチルを用いた水稲における代謝試験：クミアイ化学工業株式会社、生物科学研究所、1995 年、未公表
9 [14]C-標識ピリミノバックメチルを用いた土壌における好気的湛水及び好気的代謝試験：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1995 年、未公表
10 加水分解性及び加水分解運命試験：株式会社ケイ・アイ研究所、1994 年、未公表
11 自然水及び蒸留水を用いた水中光分解運命試験：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、2006 年、未公表
12 自然水及び蒸留水を用いた水中光分解運命試験－光分解生成物の同定：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、2007 年、未公表
13 ブラックライトによる光分解：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1995 年、未公表
14 模擬田面水における太陽光分解試験：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1995 年、未公表
15 太陽光及び高圧水銀灯による光分解試験：（株）ケイ・アイ研究所、1994 年、未公表
16 土壌吸着性試験：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1995 年、未公表
17 土壌残留試験成績：クミアイ化学工業株式会社　生物科学研究所、1993 年/1994 年、未公表
18 作物残留試験成績：財団法人　残留農薬研究所、1995 年/2006 年、未公表
19 生体機能への影響に関する試験　原体における一般薬理試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Center（英国）、1994 年、未公表
20 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1991 年、未公表
21 ピリミノバックメチル *E* 体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1994 年、未公表

22 ピリミノバックメチル Z体のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1994 年、未公表
23 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1991 年、未公表
24 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1991 年、未公表
25 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、1992 年、未公表
26 ラットにおける代謝物 M-1 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
27 ラットにおける代謝物 M-2 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Hazleton Wisconsin, Inc.（米国）、1991 年、未公表
28 ラットにおける代謝物 M-5 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
29 ラットにおける代謝物 M-6 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
30 ラットにおける代謝物 M-7 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
31 ラットにおける代謝物 M-8 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
32 ラットにおける代謝物 M-19 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
33 ラットにおける代謝物 M-20 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
34 ラットにおける代謝物 M-22 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
35 ラットにおける代謝物 M-24 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
36 ラットにおける代謝物 M-25 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
37 ラットにおける代謝物 M-30 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
38 代謝物 M-35 のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):株式会社 SRD 生物センター、2008 年、未公表
39 ラットにおける代謝物 IP-1 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
40 ラットにおける代謝物 IP-2 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表

41 ラットにおける代謝物 IP-3 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
42 ラットにおける代謝物 IP-4 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
43 ラットにおける代謝物 IP-5 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社富士バイオメディックス、1995 年、未公表
44 ラットにおける代謝物 IP-6 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
45 ラットにおける代謝物 IP-7 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
46 ラットにおける代謝物 IP-8 の急性経口毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR（英国）、1995 年、未公表
47 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Safepharma（英国）、1992 年、未公表
48 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Safepharma（英国）、1992 年、未公表
49 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Safepharma（英国）、1992 年、未公表
50 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：財団法人動物繁殖研究所、1996 年、未公表
51 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1992 年、未公表
52 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 GLP 対応）：International Research & Development Co. Ltd.（米国）、1994 年、未公表
53 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 GLP 対応）：International Research & Development Co. Ltd.（米国）、1995 年、未公表
54 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
55 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
56 ラットを用いた二世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、1995 年、未公表
57 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、1992 年、未公表
58 ウサギにおける催奇形性（GLP 対応）：財団法人動物繁殖研究所、1993 年、未公表
59 細菌を用いた DNA 損傷性試験（rec-assay）（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
60 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Hazleton Wisconsin, Inc.（米国）、1991 年、未公表
61 細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994 年、未公表

62 ピリミノバックメチル *E* 体の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1994 年、未公表
63 ピリミノバックメチル *Z* 体の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1994 年、未公表
64 チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験(GLP 対応):Hazleton Wisconsin, Inc.(米国)、1993 年、未公表
65 マウスリンパ腫細胞(MLA)を用いた遺伝子突然変異試験(GLP 対応):Hazleton Wisconsin, Inc.(米国)、1991 年、未公表
66 マウスを用いた小核試験(GLP 対応):Hazleton Wisconsin, Inc.(米国)、1993 年、未公表
67 ラットを用いた小核試験(GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1994 年、未公表
68 代謝物 M-1 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
69 代謝物 M-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Hazleton Wisconsin, Inc.(米国)、1991 年、未公表
70 代謝物 M-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
71 代謝物 M-6 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
72 代謝物 M-7 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):①富士バイオメディックス、1995 年、未公表/②財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
73 代謝物 M-8 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):富士バイオメディックス、1995 年、未公表
74 代謝物 M-19 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):①富士バイオメディックス、1995 年、未公表/②財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
75 代謝物 M-20 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):富士バイオメディックス、1995 年、未公表
76 代謝物 M-22 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
77 代謝物 M-24 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
78 代謝物 M-25 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
79 代謝物 M-30 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1996 年、未公表
80 代謝物 M-35 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):、株式会社 SRD 生物センター、2008 年、未公表
81 混在物 IP-1 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
82 混在物 IP-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):富士バイオメディックス、1995 年、未公表
83 混在物 IP-3 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):富士バイオメディックス、1995 年、未公表
84 混在物 IP-4 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
85 混在物 IP-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):富士バイオメディックス、1995 年、未公表
86 混在物 IP-6 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
87 混在物 IP-7 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
88 混在物 IP-8 の細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応):Pharmaco LSR(英国)、1995 年、未公表
89 マウスを用いた肝薬物代謝酵素活性試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
90 ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
91 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)を用いた細胞間代謝共同阻害試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
92 ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1996 年、未公表
93 マウス発がん性及びラット慢性毒性/発がん性併合試験における保存肝臓標本を用いた肝内 P450 測定試験:財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
94 マウスを用いたアルカリ溶出法 DNA 損傷試験:クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1995 年、未公表
95 ラット慢性毒性/発がん性併合試験における保存血液の血清中エストロゲン及びプロゲステロン濃度測定:財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1995 年、未公表
96 ピリミノバックメチルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
97 食品健康影響評価について
(URL:http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyriminobacmethyl-191112.pdf)
98 第 215 回食品安全委員会
(URL:http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai215/index.html)
99 第 18 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL:http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai18/index.html)
100 ピリミノバックメチル 食品健康影響評価に係る追加資料:クミアイ化学工業株式会社、2008 年、未公表

101　第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai25/index.html)
102　第 51 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai51/index.html)
103　第 57 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai57/index.html)
104　第 61 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai61/index.html)
105　国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
106　国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
107　国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年

資料４－１

ピリダリル（案）

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1．概要

（１）品目名：ピリダリル[Pyridalyl (ISO)]

（２）用途：殺虫剤

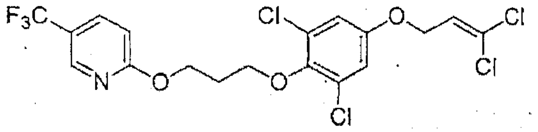
フェノキシ-ピリジロキシ誘導体の構造を有する殺虫剤である。詳細な作用機構は明らかになっていないが、野菜類の鱗翅目害虫及び総翅目害虫に対して防除効果を示す。

（３）化学名：

2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroallyloxy) phenyl-3-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy] propyl ether (IUPAC)

2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy] phenoxy] propoxy]-5-(trifluoromethyl) pyridine (CAS)

（４）構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{14}Cl_4F_3NO_3$
分子量	491.12
水溶解度	0.15μg/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow ＝ 8.1 (20℃)

（メーカー提出資料より）

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和２３年法律第８２号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

10%ピリダリル フロアブル

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ﾋﾟﾘﾀﾞﾘﾙを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>キャベツ</td><td>ｺﾅｶﾞ
ｱｵﾑｼ
ﾖﾄｳﾑｼ
ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ
ﾊｲﾏﾀﾞﾗﾉﾒｲｶﾞ
ｳﾜﾊﾞ類</td><td rowspan="8">1000倍</td><td rowspan="8">100～300 L/10a</td><td rowspan="2">収穫７日前まで</td><td rowspan="6">２回以内</td><td rowspan="8">散布</td><td rowspan="6">２回以内</td></tr>
<tr><td>はくさい</td><td>ｺﾅｶﾞ
ｱｵﾑｼ
ﾖﾄｳﾑｼ
ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ</td></tr>
<tr><td>だいこん</td><td>ｺﾅｶﾞ
ｱｵﾑｼ
ﾖﾄｳﾑｼ</td><td>収穫14日前まで</td></tr>
<tr><td>レタス
立ちちしゃ</td><td>ﾅﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ
ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ</td><td rowspan="3">収穫７日前まで</td></tr>
<tr><td>リーフレタス</td><td>ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ</td></tr>
<tr><td>チンゲンサイ</td><td>ｺﾅｶﾞ</td></tr>
<tr><td>なす</td><td>ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ
ﾐﾅﾐｷｲﾛｱｻﾞﾐｳﾏ
ﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ類</td><td rowspan="2">収穫前日まで</td><td>４回以内</td><td>４回以内</td></tr>
<tr><td>トマト
ミニトマト</td><td>ﾊｽﾓﾝﾖﾄｳ
ｵｵﾀﾊﾞｺｶﾞ
ﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ類</td><td>２回以内</td><td>２回以内</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用病害虫名</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ピリダリルを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>ピーマン</td><td>タバコガ類
ミナミキイロアザミウマ</td><td rowspan="5">1000倍</td><td rowspan="6">100～300 L/10a</td><td>収穫前日まで</td><td>2回以内</td><td rowspan="6">散布</td><td>2回以内</td></tr>
<tr><td>ねぎ</td><td>シロイチモジヨトウ
ネギアザミウマ</td><td>収穫3日前まで</td><td rowspan="2">4回以内</td><td rowspan="2">4回以内</td></tr>
<tr><td>いちご</td><td>ハスモンヨトウ
オオタバコガ</td><td>収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>ブロッコリー</td><td>コナガ
ハスモンヨトウ</td><td>収穫7日前まで</td><td rowspan="12">2回以内</td><td rowspan="12">2回以内</td></tr>
<tr><td>とうがらし類</td><td>タバコガ類
ミナミキイロアザミウマ</td><td>収穫前日まで</td></tr>
<tr><td rowspan="2">だいず</td><td rowspan="2">ハスモンヨトウ</td><td>1000～2000倍</td><td rowspan="2">収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>16倍</td><td>800mL/10a</td><td>無人ヘリコプターによる散布</td></tr>
<tr><td>きゅうり
メロン</td><td>ハモグリバエ類</td><td rowspan="8">1000倍</td><td rowspan="8">100～300 L/10a</td><td rowspan="2">収穫前日まで</td><td rowspan="8">散布</td></tr>
<tr><td>豆類(未成熟)</td><td>ハスモンヨトウ</td></tr>
<tr><td>ばれいしょ</td><td>オオタバコガ</td><td rowspan="2">収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>かんしょ
さといも</td><td>ハスモンヨトウ</td></tr>
<tr><td>アスパラガス</td><td>ハスモンヨトウ
オオタバコガ
ヨトウムシ</td><td>収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>しそ
しそ(花穂)
バジル</td><td>ハスモンヨトウ</td><td rowspan="2">収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>食用ぎく</td><td rowspan="2">オオタバコガ</td></tr>
<tr><td>きく(葉)</td><td>収穫14日前まで</td></tr>
</table>

３．作物残留試験

（１）分析の概要

①分析対象の化合物

ピリダリル

②分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム等で精製した後、ガスクロマトグラフ（ECD、NPD 又は FTD）により定量する。

定量限界　ピリダリル：0.01～0.05ppm（作物により異なる）

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果の概要については、別紙１を参照。

４．ＡＤＩの評価

食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２４条第１項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピリダリルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.80 mg/kg 体重/day

（動物種）	ラット
（投与方法）	混餌
（試験の種類）	繁殖試験
（期間）	２世代

安全係数：100

<u>ＡＤＩ：0.028 mg/kg 体重/day</u>

５．諸外国における使用状況

ＪＭＰＲにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（ＥＵ）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてキャベツ、ブロッコリー等に、ＥＵにおいてトマト、メロン類果実等に基準値が設定されている。

６．基準値案

（１）残留の規制対象

ピリダリルとする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質をピリダリル（親化合物のみ）と設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

（３）暴露評価

各食品について基準値案の上限までピリダリルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する農薬の量（理論最大１日摂取量（ＴＭＤＩ））のＡＤＩに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙３参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	ＴＭＤＩ／ＡＤＩ（%）[注]
国民平均	３３．３
幼小児（1～6歳）	５９．３
妊婦	２８．２
高齢者（65歳以上）	３０．２

注）ＴＭＤＩ試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

（別紙１）

ピリダリル作物残留試験成績

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量[注]（ppm）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず（乾燥子実）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 180,150L/10a	2回	7,14,20日 7,14,21日	圃場A：0.01 圃場B：0.04(2回,14日)
だいず（乾燥子実）	2	10%フロアブル	16倍無人ヘリ散布 800ml/10a	2回	7,14,21日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
ばれいしょ（塊茎）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 300L/10a	2回	1,7,14日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
さといも（塊茎）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	1,7,14日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
かんしょ（塊根）	2	10%フロアブル	1,000 倍散布 200L/10a	2回	1,7,14日	圃場A：<0.01 圃場B：<0.01
だいこん（根部）	2	10%フロアブル	1,000 倍散布 150L/10a	1,2回	3,7,14, 21,28日	圃場A：<0.01 圃場B：0.02
だいこん（葉部）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 150L/10a	1,2回	3,7,14, 21,28日	圃場A：2.22 圃場B：0.76
はくさい（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 150L/10a	2回	7,14,21日	圃場A：0.37 圃場B：0.17
キャベツ（葉球）	2	10%フロアブル	1,000 倍散布 150L/10a	2,4回	1,3,7日	圃場A：0.04 圃場B：0.03
チンゲンサイ（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 150～200,200L/10a	2回	7,14,21日	圃場A：2.83 圃場B：8.02
ブロッコリー（花蕾）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	7,14,21日	圃場A：0.60 圃場B：0.50
レタス（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 150L/10a	1,2回	3,7,14,21日	圃場A：1.92(1回,7日) 圃場B：1.71
リーフレタス（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 150,80～150L/10a	2回	7,14,21日	圃場A：1.40 圃場B：6.68
リーフレタス（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	7,14,21日	圃場A：15.2 圃場B：5.98
立ちちしゃ（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 250,120～150L/10a	2回	7,14,21日	圃場A：11.2 圃場B：1.12（2回,14日）
食用ぎく（花）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	3,7,14日	圃場A：1.96 圃場B：2.36
きく（葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	3,7,14日	圃場A：0.98 圃場B：2.72
葉ねぎ（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 100L/10a	2,4回	3,7,14日	圃場A：1.76 圃場B：1.60(2回,3日)
根深ねぎ（茎葉）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 100L/10a	2,4回	3,7,14日	圃場A：0.51 圃場B：1.12
アスパラガス（若茎）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200,400L/10a	2回	1,7,14日	圃場A：0.12 圃場B：1.30(#)
トマト（果実）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 300,224.5L/10a	2回	1,3,7,14日	圃場A：0.38(2回,3日) 圃場B：0.31(2回,7日)
ミニトマト（果実）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200,300L/10a	2回	1,7,14日	圃場A：1.12 圃場B：1.76
ピーマン（果実）	2	10%フロアブル	1,000 倍散布 200L/10a	2回	1,3,7日	圃場A：0.62(2回,3日) 圃場B：0.74(2回,3日)
なす（果実）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200,202L/10a	2,4回	1,3,7日	圃場A：0.36(2回,1日) 圃場B：0.36(2回,1日)
とうがらし（果実）	2	10%フロアブル	1,000倍散布 250,284.9L/10a	2回	1,7,14日	圃場A：2.14 圃場B：1.79

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (注) (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ししとう(果実)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 300,150L/10a	2回	1,7,14日	圃場A:1.22(2回,7日) 圃場B:1.61
きゅうり(果実)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200,300L/10a	2回	1,7,14日	圃場A:0.20 圃場B:0.16
メロン(果実)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 250,400L/10a	2回	1,7,14日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
さやえんどう(さや)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200,230L/10a	2回	1,7,14日	圃場A:2.46 圃場B:1.42
さやいんげん(さや)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200,150L/10a	2回	1,7,14日	圃場A:1.16 圃場B:0.60
えだまめ(さや)	2	10%フロアブル	1,000 倍散布 200L/10a	2回	1,7,14日	圃場A:1.47 圃場B:1.72
いちご(果実)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 250,150L/10a	2,4回	1,3,7日	圃場A:1.64 圃場B:1.23(4回,3日)
しそ(可食部)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	3,7,14日	圃場A:21.0 圃場B:16.4
しそ(花穂)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	7,14,21日	圃場A:4.81 圃場B:5.36
バジル(茎葉)	2	10%フロアブル	1,000倍散布 200L/10a	2回	3,7,14日	圃場A:12.2 圃場B:3.82

(注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成１０年８月７日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

農薬名　ピリダリル　　　　（別紙2）

農産物名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
大豆	0.2	0.2	○			0.01,0.04/<0.01,<0.01
ばれいしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
さといも類	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
かんしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.1	0.1	○			<0.01,0.02
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	5	5	○			2.22($),0.76
はくさい	1	1	○			0.37,0.17
キャベツ	0.2	0.2	○			0.04,0.03
チンゲンサイ	15	15	○			2.83,8.02($)
ブロッコリー	2	2	○			0.60,0.50
レタス	20	20	○			1.92,1.71(レタス) 1.40,6.68/15.2,5.98(リーフレタス) 11.2($),1.12(立ちちしゃ)
その他のきく科野菜	5	5	○			1.96,2.36(食用ぎく) 0.98,2.72(きく(葉))
ねぎ	5	5	○			1.76,1.60(葉ねぎ) 0.51,1.12(根深ねぎ)
アスパラガス	3	3	○			0.12,1.30(#)($)
トマト	5	5	○			0.38,0.31(トマト) 1.12,1.76($)(ミニトマト)
ピーマン	2	2	○			0.62,0.74
なす	1	1	○			0.36,0.36
その他のなす科野菜	5	5	○			2.14,1.79(とうがらし) 1.22,1.61(ししとう)
きゆうり	0.5	0.5	○			0.20,0.16
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
未成熟えんどう	5	5	○			2.46,1.42
未成熟いんげん	3		申			1.16($),0.60
えだまめ	5	5	○			1.47,1.72
その他の野菜	5		申			(未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ参照)
いちご	5	5	○			1.64($),1.23
その他のハーブ	30	30	○			21.0,16.4(しそ) 4.81,5.36(しその花穂) 12.2,3.82(バジル)

($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

（別紙３）

ピリダリル推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.2	11.2	6.7	9.1	11.8
ばれいしよ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さといも類（やつがしらを含む）	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしよ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
だいこん類（ラディッシュを含む）の根	0.1	4.5	1.9	2.9	5.9
だいこん類（ラディッシュを含む）の葉	5	11.0	2.5	4.5	17.0
はくさい	1	29.4	10.3	21.9	31.7
キャベツ	0.2	4.6	2.0	4.6	4.0
チンゲンサイ	15	21.0	4.5	15.0	28.5
ブロッコリー	2	9.0	5.6	9.4	8.2
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む）	20	122.0	50.0	128.0	84.0
その他のきく科野菜	5	2.0	0.5	2.5	3.5
ねぎ（リーキを含む）	5	56.5	22.5	41.0	67.5
アスパラガス	3	2.7	0.9	1.2	2.1
トマト	5	121.5	84.5	122.5	94.5
ピーマン	2	8.8	4.0	3.8	7.4
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
その他のなす科野菜	5	1.0	0.5	0.5	1.5
きゆうり（ガーキンを含む）	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
未成熟えんどう	5	3.0	1.0	3.5	3.0
未成熟いんげん	3	5.7	3.6	5.4	5.4
えだまめ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他の野菜	5	63.0	48.5	48.0	61.0
いちご	5	1.5	2.0	0.5	0.5
その他のハーブ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
計		497.2	262.2	439.2	458.0
ADI比（%）		33.3	59.3	28.2	30.2

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）

（参考）

これまでの経緯

平成１５年１０月２３日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：キャベツ、はくさい及びだいこん）
平成１５年１０月２９日	厚生労働省から食品安全委員会委員長へ残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請
平成１６年　１月１５日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣へ通知
平成１６年　７月　６日	残留農薬基準告示
平成１６年　８月　６日	初回農薬登録
平成１７年　２月２４日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：だいず、ブロッコリー、ミニトマト及びとうがらし類）
平成１７年　３月１５日	厚生労働省から食品安全委員会委員長へ残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請
平成１７年　７月２８日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣へ通知
平成１７年１１月２９日	残留農薬基準告示（暫定基準）
平成１８年　４月１８日	残留農薬基準告示
平成１９年　６月１３日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、リーフレタス、アスパラガス等）
平成１９年　７月１０日	厚生労働省から食品安全委員会委員長へ残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請
平成１９年１０月１１日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣へ通知
平成２０年　６月３０日	残留農薬基準告示
平成２１年　３月１２日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：豆類（未成熟））
平成２１年　３月２４日	厚生労働省から食品安全委員会委員長へ残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請
平成２２年　３月１８日	食品安全委員会委員長より厚生労働大臣へ通知
平成２２年１０月１９日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年１０月２２日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木　宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科特任教授
生方　公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野　泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎　博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤　保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤　貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木　久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤　清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀　正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田　正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山　敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田　りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内　明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添　康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池　信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐渕　英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

（○：部会長）

答申（案）

ピリダリル

食品名	残留基準値 ppm
大豆	0.2
ばれいしよ	0.05
さといも類	0.05
かんしよ	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.1
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	5
はくさい	1
キャベツ	0.2
チンゲンサイ	15
ブロッコリー	2
レタス	20
その他のきく科野菜注1)	5
ねぎ	5
アスパラガス	3
トマト	5
ピーマン	2
なす	1
その他のなす科野菜注2)	5
きゅうり	0.5
メロン類果実	0.05
未成熟えんどう	5
未成熟いんげん	3
えだまめ	5
その他の野菜注3)	5
いちご	5
その他のハーブ注4)	30

注1)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゆんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち，トマト，ピーマン及びなす以外のものをいう。

注3)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注4)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

資料４－２

農薬評価書

ピ　リ　ダ　リ　ル

（第４版）

２０１０年３月

食品安全委員会

目　次

頁
○ 審議の経緯 3
○ 食品安全委員会委員名簿 5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○ 要約 8

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
１．用途 9
２．有効成分の一般名 9
３．化学名 9
４．分子式 9
５．分子量 9
６．構造式 9
７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
１．動物体内運命試験 10
（１）ラット（単回投与） 10
（２）ラット（反復投与） 12
（３）畜産動物（泌乳期ヤギ） 13
２．植物体内運命試験 13
（１）はくさい 13
（２）トマト 14
（３）いちご 14
３．土壌中運命試験 15
４．水中運命試験 15
（１）加水分解試験 15
（２）水中光分解試験 15
５．土壌残留試験 16
６．作物等残留試験 16
（１）作物残留試験 16
（２）後作物残留試験 16
（３）推定摂取量 17
８．一般薬理試験 18
９．急性毒性試験 18
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 19
１１．亜急性毒性試験 19

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 19
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<高純度品を用いた試験> 20
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 21
１２．慢性毒性試験及び発がん性試験.. 22
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 22
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 22
（３）18 カ月間発がん性試験（マウス） 23
１３．生殖発生毒性試験.. 23
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 23
（２）発生毒性試験（ラット） 24
（３）発生毒性試験（ウサギ） 25
１４．遺伝毒性試験... 25
１５．その他の試験.. 28
（１）ラットの内分泌系に対する影響検討試験 28
（２）ラットの脂肪酸代謝に対する影響検討試験 29

Ⅲ．食品健康影響評価.. 30

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 34
・別紙 2：検査値等略称 35
・別紙 3：作物残留試験成績 36
・別紙 4：推定摂取量 39
・参照.. 40

<審議の経緯>

－第 1 版関係－

2003 年 10 月 23 日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：キャベツ、はくさい及びだいこん）
2003 年 10 月 29 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1029001 号）、関係書類の接受（参照 1～53）
2003 年 11 月 6 日 第 18 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 54）
2003 年 12 月 3 日 第 3 回農薬専門調査会（参照 55）
2003 年 12 月 11 日 第 23 回食品安全委員会（報告）
2003 年 12 月 11 日 より 2004 年 1 月 7 日 国民からの御意見・情報の募集
2004 年 1 月 14 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2004 年 1 月 15 日 第 27 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 56）
2004 年 7 月 6 日 残留農薬基準告示（参照 57）
2004 年 8 月 6 日 初回農薬登録

－第 2 版関係－

2005 年 2 月 24 日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：だいず、ブロッコリー、ミニトマト及びとうがらし類）
2005 年 3 月 15 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0315001 号）、関係書類の接受（参照 58～60）
2005 年 3 月 17 日 第 86 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 61）
2005 年 5 月 25 日 第 30 回農薬専門調査会（参照 62）
2005 年 6 月 23 日 より 7 月 20 日 国民からの御意見・情報の募集
2005 年 7 月 28 日 第 105 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 63）
2006 年 4 月 18 日 残留農薬基準告示（参照 64）

－第 3 版関係－

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 65）
2007 年 6 月 13 日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、リーフレタス、アスパラガス等）
2007 年 7 月 10 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0710007 号）、関係書類

の接受（参照 66～68）

2007年	7月	12日	第198回食品安全委員会（要請事項説明）（参照69）
2007年	9月	21日	第27回農薬専門調査会幹事会（参照70）
2007年	10月	9日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2007年	10月	11日	第210回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照71）
2008年	6月	30日	残留農薬基準告示（参照72）

－第4版関係－

2009年	3月	12日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼［適用拡大：豆類（未成熟）］
2009年	3月	24日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0324001号）、関係書類の接受（参照73～76）
2009年	3月	26日	第279回食品安全委員会（要請事項説明）（参照77）
2010年	2月	12日	第60回農薬専門調査会幹事会（参照78）
2010年	3月	16日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年	3月	18日	第324回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）	（2006年12月20日まで）	（2009年6月30日まで）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

（2009年7月1日から）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009年7月9日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

*：2005年10月1日から

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司

臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友惠
林　　真（座長代理*）	代田眞理子****	平塚　明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉　啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬　眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田　緑
大谷　浩	納屋聖人	若栗　忍
小澤正吾	成瀬一郎***	*：2007 年 4 月 11 日から
小林裕子	西川秋佳**	**：2007 年 4 月 25 日から
三枝順三	布柴達男	***：2007 年 6 月 30 日まで
		****：2007 年 7 月 1 日から

（2008 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑

川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	*：2009 年 1 月 19 日まで
三枝順三***	根本信雄	**：2009 年 4 月 10 日から
		***：2009 年 4 月 28 日から

要　約

フェノキシ-ピリジロキシ誘導体の構造を有する殺虫剤である「ピリダリル」（CAS No.179101-81-6）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット及びヤギ）、植物体内運命（はくさい、トマト及びいちご）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、催奇形性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリダリル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び単細胞壊死）、肺（泡沫細胞集簇、ラット）及び副腎（皮質細胞空胞化）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた2世代繁殖試験の2.80 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

1．用途

殺虫剤

2．有効成分の一般名

和名：ピリダリル

英名：pyridalyl（ISO名）

3．化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロアリルオキシ)フェニル-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]プロピルエーテル

英名：2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroallyloxy)phenyl-3-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]propyl ether

CAS (No.179101-81-6)

和名：2-[3-[2,6-ジクロロ-4-[(3,3-ジクロロ-2-プロペニル)オキシ]フェノキシ]プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

英名：2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy]phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

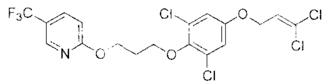
4．分子式

$C_{18}H_{14}Cl_4F_3NO_3$

5．分子量

491.12

6．構造式



7．開発の経緯

ピリダリルはフェノキシ-ピリジロキシ誘導体の構造を有する殺虫剤であり、昆虫に対して食毒及び接触毒として作用する。我が国では2004年8月にキャベツ、レタス、トマト及びねぎ等を対象に初めて登録された。

今回、住友化学工業より農薬取締法に基づく農薬登録申請［適用拡大：豆類（未成熟）］がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］はピリダリルのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C]ピリダリル」という。）、プロペニル基の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pro-^{14}C]ピリダリル」という。）及びピリジン環の2位及び6位を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ピリダリル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピリダリルに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット（単回投与）

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各30匹）に[phe-^{14}C]ピリダリル又は[pro-^{14}C]ピリダリルを5 mg/kg 体重（以下[1.(1)及び(2)]において「低用量」という。）又は500 mg/kg 体重（以下[1.(1)及び(2)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

[pro-^{14}C]ピリダリル投与群では、[phe-^{14}C]ピリダリル投与群よりも血漿中からの排泄が遅く、プロペニル基からのアミノ酸等生体成分の生成によるものと考えられた。（参照2）

表1　血漿中放射能濃度推移

標識体	[phe-^{14}C]ピリダリル				[pro-^{14}C]ピリダリル			
投与量	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（μg/g）	0.586	0.308	21.7	25.9	0.961	0.423	45.7	44.3
T_{max}（時間）	6	8	12	12	6	12	12	24
$T_{1/2}$（時間）	20	17	20	16	47	54	74	92

b. 吸収率

胆汁中排泄試験［1.(1)④b.］では、胆汁を導出していないラットに比べ吸収率が極端に低くなったため、この試験結果からは正確な吸収率が算出できなかった。したがって、胆汁中排泄試験、尿及び糞中排泄試験［1.(1)④a.］及び代謝物同定・定量試験［1.(1)③］の結果を用いて算出[1]した結果、吸収率は、低用量群の雄で65.1%、雌で66.5%、高用量群の雄で43.4%、雌で46.2%であった。（参照5）

---

[1] 吸収率（%）＝投与量（100）－吸収されずに通過した排泄量（A×B／C）より算出された。（A：代謝試験から得られた糞中の親化合物量、B：胆汁中排泄試験における糞中排泄率、C：胆汁中排泄試験における糞中の親化合物の割合。）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-^{14}C]ピリダリル又は[pro-^{14}C]ピリダリルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与168時間後の組織では、全投与群の雌雄において脂肪で最も高く、低用量群では0.809～1.68 μg/g、高用量群では173～293 μg/g であった。他に、副腎、被毛及び皮膚、卵巣、甲状腺、膵臓、唾液腺、腎臓並びに肝臓で高かった。

組織中放射能濃度については、全投与群において最終と殺時点で最も低い値を示したが、脂肪でのみ時間とともに増加を示した。[phe-^{14}C]ピリダリル投与群では、雌雄ともに、ほとんどの組織の放射能は1～3日の $T_{1/2}$ で減少したが、[pro-^{14}C]ピリダリルにおいては、[phe-^{14}C]ピリダリルと比較して $T_{1/2}$ が長かった。

また、肝臓、腎臓、肺、全血及び脂肪の抽出物中の代謝物として、C、E 及び F が認められ、各組織には高極性の代謝物及び抽出残渣成分が認められた。（参照2、4）

③ 代謝

尿、糞及び呼気中排泄試験［1.(1)④a.］で得られた投与後168時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験［1.(1)④b.］で得られた投与後48時間の胆汁を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要成分は、いずれの投与群においても親化合物（28.1～51.5%TAR）であった。主要代謝物として C（24.6～50.5%TAR）が検出されたが、C は[pro-^{14}C]ピリダリル投与群では検出されなかった。また、B、F 及び G が少量（いずれも7.0%TAR 以下）検出された。尿中代謝物については、[pyr-^{14}C]ピリダリル投与群でのみ、J 並びに K の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が0.3～1.4%TAR 認められた。呼気中からは、[pro-^{14}C]ピリダリル投与群でのみ $^{14}CO_2$ が検出された。胆汁中からは、C とそのグルクロン酸抱合体を含む極性代謝物が合計で7.9～8.2%TAR 認められた。

ピリダリルのラットにおける主要代謝経路は、[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pyr-^{14}C]ピリダリルから C を生成し、[pro-^{14}C]ピリダリルから CO_2 及び少量の高極性代謝物を生成するジクロロプロペニル基の開裂であった。ピリジン環とジクロロフェニル環間のメチレン基の酸化的開裂による G 及び F の生成は、主要な代謝経路ではないと考えられた。また、すべての標識体から、ピリダリルが水酸化を受けた B が少量生成され、[pyr-^{14}C]ピリダリルからは、J 並びに K、L 及び M の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体が生成されると考えられた。（参照2～5）

④　排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]ピリダリル若しくは[pro-^{14}C]ピリダリルを低用量若しくは高用量で、又は[pyr-^{14}C]ピリダリルを低用量で単回経口投与し、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。（参照 2）

表 2　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[phe-^{14}C]ピリダリル				[pro-^{14}C]ピリダリル				[pyr-^{14}C]ピリダリル	
投与量	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	2.0	0.1	1.9	1.6	16.9	17.7	11.5	9.7	2.0	2.1
糞	92.0	96.1	87.3	83.8	54.9	57.2	55.2	58.8	96.7	92.7
呼気	0.0	0.0	0.0	0.0	11.6	10.8	11.0	10.8	－	－

注）尿はケージ洗浄液を含む。　－：測定せず。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-^{14}C]ピリダリルを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 3 に示されている。（参照 5）

表 3　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

標識体	[phe-^{14}C]ピリダリル		
投与量	5 mg/kg 体重		
試料	尿	糞	胆汁
雄	1.7	75.5	8.2
雌	1.8	54.8	7.9

注）尿はケージ洗浄液を含む。

（２）ラット（反復投与）

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-^{14}C]ピリダリルを低用量で 1 日 1 回、14 日間反復強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

雌雄ともに、ほとんどの放射能は糞中に排泄され、試験開始後 27 日の総放射能排泄量は約 92～95%TAR に達した。また、試験開始 27 日後の血液及び組織中に認められた放射能の合計は 2.6～3.2%TAR であった。脂肪組織及び他の組織中の放射能濃度について、白色脂肪では試験開始 14 日後まで定常状態に達することはなく、比較的高い蓄積率を示し、$T_{1/2}$ は 10～15 日であった。脂肪組織（褐色及び白色）の放射能の最高濃度は 38.4～57.5 μg/g を示したが、他の組織中では比較的低く、$T_{1/2}$ はα相で 1～5 日、β相で 4～24 日であった。

ピリダリルのラット体内における主要代謝経路は、①プロペニル側鎖の開裂による C の生成、②プロペニル側鎖の酸化による E の生成、③ピリジン環の水酸化による B の生成、④ピリジン及びトリメチレン鎖の間のエーテル結合の開裂による F の生成であると考えられた。（参照 6）

（３）畜産動物（泌乳期ヤギ）

ラマンチャ種泌乳期ヤギ（一群雌 1 頭）に[phe-^{14}C]ピリダリル、[pro-^{14}C]ピリダリル又は[pyr-^{14}C]ピリダリルを 17.8～20.0 mg/頭/日で 1 日 2 回、4.5 日間連続でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

46.2～73.5%TAR が糞及び尿中から回収され、14.9～18.8%TAR が消化管内容物から回収された。乳汁及び組織中の残留放射能濃度は、[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pyr-^{14}C]ピリダリル投与のヤギでは 0.040～0.122 μg/g（乳汁中）及び 0.009～0.387 μg/g（組織中）、[pro-^{14}C]ピリダリル投与のヤギでは 0.627～1.27 μg/g（乳汁中）及び 0.094～1.50 μg/g（組織中）であった。

[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pyr-^{14}C]ピリダリル投与のヤギにおいて、乳汁及び組織中の主要代謝物は C とその硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。C（抱合体を含む）の濃度は、乳汁、肝臓及び腎臓ではそれぞれ 0.004～0.011、0.056～0.075 及び 0.020～0.039 μg/g であり、筋肉及び脂肪中では 0.007 μg/g 未満であった。乳汁、肝臓又は腎臓の少量代謝物として E、G、J 及び未知代謝物が検出された。

ピリダリルの泌乳期ヤギ体内における主要代謝経路は、ラット及び植物と同様に、①プロペニル基の開裂による C の生成及びグルクロン酸や硫酸への抱合、②プロペニル基の酸化による E の生成、③エーテル結合の開裂による G の生成、④プロペニル基の代謝による低分子化合物の生成及び組織生体高分子への取り込み、⑤エーテル結合の開裂による H、I 及び J の生成並びにピリジル基の酸化による K の生成であると考えられた。（参照 7）

２．植物体内運命試験

（１）はくさい

はくさい（品種：Jade Pagoda 種）に[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pro-^{14}C]ピリダリルを収穫 45、31、17 及び 3 日前の計 4 回、各 224 g ai/ha で散布し、最終処理 3 日後に採取された成熟はくさいの結球部及び外葉部を試料とした植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、結球部で 1.12～3.16 mg/kg、外葉部で 4.71～5.01 mg/kg であった。成熟したはくさいの結球部及び外葉部に存在した主要成分は親化合物（73.7～81.6%TRR）であり、また、代謝物として C 及び E が存在したが、いずれも 10%TRR 未満であった。

ピリダリルのはくさい体内における主要代謝経路は、フェニル基のプロペニルエーテルの加水分解であると考えられた。（参照 8）

（２）トマト

トマト（品種：Bush Beefsteak 種）に[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pro-^{14}C]ピリダリルを収穫 78（5-7 葉期）、43、22 及び 1 日前の計 4 回、各 224 g ai/ha で散布し、最終処理 1 及び 7 日後に採取された成熟トマト及び最終処理 7 日後に採取された葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。

トマト果実における総残留放射能濃度が低かったことから、放射能は散布により付着した葉に残留し、果実への移行はほとんどないことが示された。表面洗浄を実施した場合の成熟トマト果実の放射能残留は、最終処理 7 日後で 0.056～0.135 mg/kg であり、表面洗浄しなかった場合の残留放射能は 0.085～0.172 mg/kg であった。

成熟トマトに存在する主要成分は親化合物（69.9～87.3%TRR）であった。また、代謝物 C が 5.5%TRR 存在した。代謝物 E はトマトの葉でのみ検出され、成熟した果実では検出されなかった。

トマト体内における主要代謝経路は、フェニル基のプロペニルエーテルの加水分解であると考えられた。（参照 9）

（３）いちご

いちご（品種：宝交早生）に[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pro-^{14}C]ピリダリルを 1 ポットあたり 6 枚の葉表面又は 6～8 粒の果実表面に果実形成初期に 1 回、その後 1 週間間隔で 3 回、各 200 g ai/ha 相当を計 4 回処理し、葉面処理区及び果実処理区とされた。また、果実形成初期に 1 回、800 g ai/ha 相当が土壌混和され、土壌処理区とされた。葉面処理区及び果実処理区では最終処理 1 及び 7 日後に、土壌混和処理区では処理 22 及び 28 日後に採取された試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

最終処理 7 日後において、葉面処理区の処理葉及び果実処理区の処理果実からそれぞれ 308～401 及び 2.73～4.50 mg/kg の残留放射能が認められ、その 97～99% が親化合物であった。[phe-^{14}C]ピリダリル処理の場合、代謝物として C が葉面処理区の処理葉で 6.67 mg/kg、果実処理区の処理果実では 0.06 mg/kg 検出された。[pro-^{14}C]ピリダリル処理の場合、同定された代謝物はなかった。処理葉及び処理果実から非処理葉及び非処理果実への放射能の移行はほとんど認められなかった。土壌処理区では、根部、冠部、茎葉部及び果実から微量（いずれも 0.02%TRR 以下、0.005～0.031 mg/kg）の放射能が検出されたが、残留放射能のほとんど（78.6～94.4%TRR、2.1～6.5 mg/kg）が表層土壌（0～2 cm）から検出された。

試験結果から、親化合物及び代謝物の土壌から植物体への移行性及び処理部位から非処理部位への移行性はほとんど認められなかった。ピリダリルはいちごの果実、葉及び土壌において、C 及び極性化合物がわずかに生成するものの、ほとんど代謝されないと考えられた。（参照 10）

３．土壌中運命試験

畑地土壌（茨城）に[phe-^{14}C]ピリダリル、[pro-^{14}C]ピリダリル又は[pyr-^{14}C]ピリダリルを 200 g ai/ha の用量で散布後、25±1℃の暗所下で 180 日間インキュベーションする土壌中運命試験が実施された。

抽出性放射能は経時的に減少し、処理 180 日後では 40.9～62.8%TAR に減少した。$^{14}CO_2$ は経時的に増加し、処理 180 日後には 13.6～25.7%TAR 生成した。非抽出性放射能も経時的に増加し、処理 180 日後には 25.1～30.3%TAR に増加した。

分解物として C、D 及び J が認められたが、10%TAR を超える分解物は認められなかった。C 及び D は最大でそれぞれ 8.1 及び 8.0%TAR 検出された。[pyr-^{14}C]ピリダリル特有の分解物である J は、処理 61 日後に 6.5%TAR に達した後、減少し、処理 180 日後には 3.4%TAR であった。これらは、さらに $^{14}CO_2$ にまで無機化されるか、又は土壌に強固に結合することが示唆された。推定半減期は、[pyr-^{14}C]ピリダリル、[phe-^{14}C]ピリダリル及び[pro-^{14}C]ピリダリルでそれぞれ 93.3、174 及び 148 日と算出された。

土壌中におけるピリダリルの主要分解経路は、フェニル基のプロペニルエーテルの開裂及び水酸基のメトキシ化、その後の J の生成であると考えられた。（参照 11）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

[pyr-^{14}C]ピリダリルを pH 5（酢酸緩衝液）並びに pH 7 及び 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 4 μg/L となるように添加し、25℃の暗所下で 30 日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。

各緩衝液中の推定半減期は、pH 5 で 4.0 年、pH 7 で 3.3 年、pH 9 で 2.9 年であり、ピリダリルは加水分解に対し安定であった。（参照 12）

（２）水中光分解試験

[pyr-^{14}C]ピリダリル及び[phe-^{14}C]ピリダリルを pH 7 の滅菌ホウ酸緩衝液及び pH 7 の滅菌フミン酸水溶液に 4 μg/L の濃度で添加し、25±1℃でキセノンランプ光（光強度：531 W/m^2、波長：300～800 nm）を明 12 時間、暗 12 時間の周期で 30 日間照射する水中光分解試験が実施された。また、[pro-^{14}C]ピリダリルについても同様の条件で、緩衝液で 14 日間、フミン酸水溶液で 7 日間、キセノンランプ光（光強度：496 W/m^2、波長：300～800 nm）を照射する試験が実施された。

北緯 35 度（東京）、春の自然太陽光下における推定半減期は、[pyr-^{14}C]ピリダリルで 9.1 日（緩衝液）及び 3.5 日（フミン酸水溶液）、[phe-^{14}C]ピリダリルで 8.6 日（緩衝液）及び 3.8 日（フミン酸水溶液）、[pro-^{14}C]ピリダリルで 5.8 日（緩衝液）及び 4.0 日（フミン酸水溶液）と算出された。

[pyr-^{14}C]ピリダリル及び[phe-^{14}C]ピリダリルの緩衝液における主要な光分解反応は、C 及び E を経由した H 及び J への分解であった。[pro-^{14}C]ピリダリルの緩

衝液における主要分解物は、3,3-ジクロロプロペノール及び 3,3-ジクロロプロペン酸であり、その後マロン酸も生成した。（参照 13～14）

５．土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（茨城）、未固結堆積岩・埴壌土（高知）及び未固結堆積物地質・埴壌土（岩手）を用いて、ピリダリル及び２種類の分解物（C 及び D）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表４に示されている。（参照 15）

表４　土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）	
			ピリダリル	ピリダリル＋分解物
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・埴壌土	118	270
		未固結堆積岩・埴壌土	361	361 以上
圃場試験	200 g ai/ha	未固結堆積物地質・埴壌土	78	82
		未固結堆積岩・埴壌土	245	255

注）圃場試験ではフロアブルを使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

野菜、果実等を用いて、ピリダリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は、今回、豆類（未成熟）への適用拡大申請に伴い、新たに実施されたさやいんげんの試験を含め、別紙3に示されている。最高値は、最終散布7日後に収穫したしそ（茎葉）の21.2 mg/kgであった。また、だいこんの葉部では最高値で2.34 mg/kgが検出されたが、根部では、ほとんど定量限界未満であり、植物体内での移行性及び土壌からの吸収はほとんどないものと考えられた。(参照16、17、59、68、75)

（２）後作物残留試験

はくさい及びだいこんを用いて、ピリダリル及び代謝物 C を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表５に示されており、いずれの作物においても定量限界未満であった。(参照 18)

表５　後作物残留性試験結果

作物名 [栽培形態](分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピリダリル	C
はくさい [露地](茎葉) 2001年度	1	200	4	140	<0.01	<0.02
だいこん [露地](葉部) 2001年度	1	200	4	140	<0.01	<0.02
だいこん [露地](根部) 2001年度	1	200	4	140	<0.01	<0.02

・試験にはフロアブル剤が用いられた。
・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

（３）推定摂取量

別紙３の作物残留試験の分析値を用いて、ピリダリル（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として食品から摂取される推定摂取量が別紙４及び表６に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からピリダリルが最大の残留を示す使用条件で、今回、豆類（未成熟）への適用拡大申請に伴い、新たに作物残留試験が実施されたさやいんげんを含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表６　食品中より摂取されるピリダリルの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児（1~6 歳） (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (µg/人/日)	125	60	116	109

８．一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 19）

表 7　一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般症状及び行動 [Irwin]	SD ラット	雄 3 雌 3	0、600、2,000 (経口)	2,000	−	投与による影響なし
呼吸数	ビーグル犬	雄 4	0、80、400、2,000 (十二指腸内)	80	400	増加傾向
血圧				400	2,000	低下傾向
心拍数				2,000	−	投与による影響なし
心電図				2,000	−	投与による影響なし

−：最小作用量は設定できなかった。

９．急性毒性試験

ピリダリルの急性毒性試験が実施された。結果は表 8 に示されている。（参照 20～22）

表 8　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一例でごくわずかな体重減少 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一例でごくわずかな体重減少 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		体重増加抑制、過呼吸、呼吸緩徐、自発運動減少、低体温、被毛の湿潤、鼻部及び頚部周囲の褐色汚れ 死亡例なし
		>2.01	>2.01	

ピリダリルの原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 23～25）

表 9　急性毒性試験結果概要（原体混在物）

投与経路	被験物質	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	原体混在物 I	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	原体混在物 II	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	原体混在物 III	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。ごく軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 26～27）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）の結果、紅斑及び浮腫が認められた。感作率は 80%であり、強度の皮膚感作性が認められた。（参照 28）

１１．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.56	56.0	111
	雌	6.45	64.0	129

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

副腎及び卵巣において病理組織学的変化が認められたが、高純度品を用いて実施されたラットの 90 日間亜急性毒性試験②[11. (2)]でコルチコステロンに有意な変化が認められなかったこと及びラットを用いた 4 週間投与によるホルモン検討試験[16. (1)③]で血中ホルモン濃度に何ら影響が認められなかったことから、血中ホルモン濃度に影響しない程度の変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.56 mg/kg 体重/日、雌：6.45 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・T.Chol 増加、CPK 減少 ・A/G 比増加 ・心、肝及び腎比重量[2]増加 ・肝暗調化 ・小葉中心性肝細胞肥大	・1 例死亡（肝細胞壊死） ・T.Chol 及び GGT 増加 ・心比重量増加 ・肝暗調化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞単細胞壊死 ・卵巣間質腺細胞空胞化 ・副腎網状帯細胞空胞化の増加傾向*
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳及び肺比重量増加 ・肺の泡沫細胞集簇の増加傾向*	・体重増加抑制 ・肝及び腎比重量の増加 ・肺の泡沫細胞集簇の増加傾向*
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注）＊は統計学的有意差なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<高純度品を用いた試験>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、ただしホルモン測定群として対照群及び最高用量群のみ一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（高純度品：0、70、700、2,000 及び 3,500 ppm、平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	2,000 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.68	47.4	133	233
	雌	5.37	55.5	153	256

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 70 ppm（雄：4.68 mg/kg 体重/日、雌：5.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・MCH 増加 ・テストステロン減少 ・腎及び副腎比重量増加 ・副腎網状帯細胞空胞化 ・肺の泡沫細胞及び好酸性細胞集簇の増加傾向*	・エストラジオール減少 ・肺、腎及び副腎比重量増加 ・肺の泡沫細胞及び好酸性細胞集簇の増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞空胞化 ・副腎網状帯細胞空胞化 ・副腎球状帯細胞空胞減少
2,000 ppm 以上	・摂餌量低下 ・MCV 増加 ・Lym 増加 ・GGT 及び PL 増加 ・肝、肺及び甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・摂餌量低下 ・PLT 増加 ・Lym 増加 ・T.Chol 及び PL 増加 ・肝及び卵巣比重量増加 ・卵巣間質腺細胞空胞化
700 ppm 以上	・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht 増加 ・A/G 比、T.Chol 及び PL 増加 ・肝細胞単細胞壊死（病変の程度の増加傾向）*	・体重増加抑制 ・WBC 増加 ・GGT 増加 ・肝細胞単細胞壊死 ・単核細胞浸潤
70 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注）＊は統計学的有意差なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 300/1,000[3] mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与 2、3 日目に雌雄各 1 例が死亡（以後 1,000 mg/kg 体重/日投与群は投与中止）、300 mg/kg 体重/日投与群で投与 38 日目に雌 1 例が死亡し、死因は呼吸不全と考えられた。また、100 mg/kg 体重/日投与群で投与 10 日目に雌 1 例が瀕死状態となったが、その後回復した。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 増加等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

[3] 最高用量群は試験開始時に 1,000 mg/kg 体重/日であったが、投与 2～3 日に雌雄各 1 例ずつ死亡したため、雄は投与 15 日、雌は投与 8 日に用量を 300 mg/kg 体重/日に変更した。

表 14　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300/1,000 mg/kg 体重/日	・呼吸異常（呼吸促迫、喘鳴、腹式呼吸、呼吸困難等） ・Hb 及び Ht 減少 ・肺動脈及び細動脈壁肥厚 ・副腎束状帯細胞空胞化	・BUN 減少 ・肝絶対重量増加及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以上	・Glu 増加 ・肺比重量増加	・体重増加抑制 ・呼吸異常 ・血中カルシウム減少 ・肺比重量増加 ・肺動脈及び細動脈壁肥厚 ・副腎束状帯細胞空胞化 ・小葉中間帯肝細胞空胞化 ・腎近位尿細管褐色色素沈着
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 減少、雄で Glu 増加、雌で PLT 増加及び肝比重量増加が認められた。病理組織学的検査については、投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 15　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.01	3.40	17.1	34.3
	雌	1.23	4.10	21.1	42.8

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められるものはなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.40 mg/kg 体重/日、雌：4.10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 33）

表 16　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・自発運動量増加 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・精巣比重量増加	・自発運動量増加 ・立ち上がり頻度増加
500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝絶対重量減少	・体重増加抑制 ・脾褐色色素沈着
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、15、50、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 17　18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.57	5.04	103	267
	雌	1.46	4.78	99	264

2,500 ppm 投与群の雌で肝及び腎比重量増加、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。2,500 ppm 投与群の雄で精巣比重量の増加が認められたが、対照群のデータが低かったために有意差が認められたものであり、偶発的であると考えられた。

腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：5.04 mg/kg 体重/日、雌：4.78 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 34）

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 18　2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.80	13.8	68.7
		雌	3.11	15.7	79.1
	F_1 世代	雄	3.40	17.0	83.7
		雌	3.62	18.3	91.4

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で卵巣比重量増加等が認められ、児動物では 200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 40 ppm（P 雄：2.80 mg/kg 体重/日、P 雌：3.11 mg/kg 体重/日、F_1 雄：3.40 mg/kg 体重/日、F_1 雌：3.62 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 35）

表 19　2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・脳、腎、精巣及び精巣上体比重量増加 ・肝及び脾絶対重量減少	・体重減少 ・体重増加抑制 ・甲状腺、卵巣及び肺比重量増加 ・甲状腺小型ろ胞増加	・体重減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・甲状腺、腎及び精嚢比重量増加 ・脾絶対重量減少	・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・甲状腺小型ろ胞増加 ・卵巣間質腺細胞空胞化
	200 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	200 ppm 以下 毒性所見なし	・精巣比重量増加	・卵巣比重量増加
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm			・膣開口遅延	
	200 ppm 以上	・体重増加抑制 ・膣開口遅延		・体重増加抑制	
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量低下、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。胚及び

胎児致死作用並びに催奇形性は認められなかった。（参照 36）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 15 日以降に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、死亡 1 例、流産又は早産 4 例が観察されたが、これらは摂餌量の著しい減少及び体重減少に関連するものと考えられた。

胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群の雌で低体重が認められた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 37）

１４．遺伝毒性試験

ピリダリル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1-BH4）を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/ in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 20 に示されているとおり、染色体異常試験以外は陰性であった。染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で構造異常及び数的異常が認められたが、出現頻度は 10%未満の低いものであること、細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること、染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であること、また、*in vivo/ in vitro* UDS 試験でも陰性であったことから、生体において特段問題となるものではないと考えられた。（参照 38～42）

表 20　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli* （WP2*uvrA* 株）	9.77～313 μg/プレート (-S9) 39.1～1,250 μg/プレート (+S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL/IU 培養細胞	①20～80 μg/mL (-S9) ②625～1,250 μg/mL (-S9) ③39.1～156 μg/mL (-S9)	陰性
			①15～25 μg/mL (+S9)	擬陽性
	遺伝子突然変異試験	CHO-K1-BH4 細胞	9.40～300 μg/mL (-S9) 2.0～10.0 μg/mL (+S9)	陰性
in vivo/ *in vitro*	UDS 試験	SD ラット（肝細胞） （一群雄 4 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

ピリダリルの代謝物 C、J、K 及び原体混在物（Ⅰ、Ⅱ及びⅢ）の細菌を用いた復帰突然変異試験、J、K 及び原体混在物Ⅰのチャイニーズハムスター肺由来（V79）細胞を用いた遺伝子突然変異試験、J 及び K の CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、J のラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験並びに K 及び原体混在物Ⅰのマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。原体混在物Ⅰの細菌を用いた復帰突然変異試験において、TA1535 株で弱い陽性が認められている。しかし、この陽性反応は、用量相関性も再現性も明確でなく、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験においても陰性であったことを考え合わせると、生体において問題となるものではないと考えられた。

代謝物 C、J 及び K については、細菌を用いる復帰突然変異試験をはじめ多くの試験が実施されており、一部の菌株で陽性結果が認められている他、K についてはほ乳類培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いる染色体異常試験においても陽性結果が認められている。ただし、J においては、培養細胞（V79 細胞）を用いる遺伝子突然変異試験及び *in vivo/in vitro* UDS 試験において陰性であり、K についても培養細胞（V79 細胞）を用いる遺伝子突然変異試験及びげっ歯類を用いる小核試験の結果も陰性であった。これらを総合的に考えると、代謝物に関しても生体において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。（参照 43～48、76）

表 21　遺伝毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	15～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 J	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1537 株）	15.0～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
			S. typhimurium（TA1535 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陽性
		遺伝子突然変異試験	V79 細胞	0.10～1.6 mg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	CHL/IU 細胞	0.40～1.6 mg/mL (+/-S9)	陰性
	in vivo/ *in vitro*	UDS 試験	SD ラット（肝細胞） （一群雄 3 匹）	844、1,130、1,500、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
代謝物 K	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA1537 株）	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
			S. typhimurium（TA100 株）	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	-S9 のみ陽性
			S. typhimurium（TA1535 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陽性
		遺伝子突然変異試験	V79 細胞	0.11～1.8 mg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	CHL/IU 細胞	0.11～0.45 mg/mL (+/-S9)	陽性
	in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
原体混在物Ⅰ	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	①5～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
			S. typhimurium（TA1535 株）	①5～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	+S9 のみ弱い陽性
		遺伝子突然変異試験	V79 細胞	0.01～0.1 mg/mL (+/-S9)	陰性
	in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
原体混在物Ⅱ	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物Ⅲ	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	15～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１５．その他の試験

（１）ラットの内分泌系に対する影響検討試験

ラットを用いた2世代繁殖試験[13. (1)]で親動物の卵巣比重量増加及び卵巣間質腺細胞空胞化、児動物の膣開口遅延が認められた。また、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①[11. (1)]では副腎の細胞質空胞化、90 日間亜急性毒性試験②[11. (2)]では血中テストステロン及びエストラジオールの減少が認められた。これらの影響について検討する目的で、以下の試験が実施された。

① レポータージーンアッセイ試験

ピリダリルの各種ホルモンレセプター（エストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプター）に対する直接作用があるかどうか調べる目的で、ERα、AR及びTRαを用いたレポータージーンアッセイ試験が実施された。

試験結果から、本剤の ERα、AR 及び TRα レセプターに対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用は陰性と判定された。したがって、ピリダリルはエストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプターに対する直接作用はないと考えられた。（参照 49）

② ラットの性ホルモン生合成系に対する影響検討試験

ピリダリルのステロイド合成系への影響を検討するため、初代培養ライディッヒ細胞又は卵巣細胞を用いたラット性ホルモン生合成系に対する影響検討試験が実施された。

試験結果から、ピリダリルは 3 μM 以上で精巣の性ホルモン生合成過程に影響を与え、その作用は非常に弱い 17β-HSD 活性阻害を介したテストステロン合成阻害であることが明らかとなった。アロマターゼ活性阻害は認められなかった。（参照 50）

③ ラットを用いた4週間投与によるホルモン検討試験

SD ラット（一群雄 8 匹、雌 16 匹）を用いた 4 週間混餌（原体：0、100、500、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 を参照）投与によるホルモン検討試験が実施された。

表 22 ホルモン検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100ppm	500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	25.5	49.9	94.9
	雌	6.1	29.5	54.9	102

2,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の高値、雄で前立腺（背側葉）比重量の低値、雌で卵巣間質腺細胞空胞化が認められたが、血中ホルモン（雄：コルチコステロン及びテストステロン、雌：エストラジオール及びプロゲステロン）やその他の関連器官には影響が認められず、内分泌系へ重篤な影響を及ぼさないと考えられた。また、500 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 100 ppm（5.5 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（29.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 51）

（２）ラットの脂肪酸代謝に対する影響検討試験

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②[11. (2)]において、副腎及び卵巣の空胞化並びに肺の泡沫細胞及び好酸性細胞集簇が認められ、脂質の代謝阻害が疑われたため、肝臓、腎臓、肺、副腎及び卵巣のホモジネートにピリダリルを 10 μM（ただし肺のみ 30 μM）となるように添加し、脂肪酸代謝への影響を検討する試験が実施された。

試験結果から、ピリダリルは 10 μM で副腎ホモジネートの脂肪酸（パルミチン酸）代謝を阻害したが、腎臓、肝臓、肺及び卵巣のホモジネートにおいては、パルミチン酸の代謝に影響を及ぼさなかった。（参照 52）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリダリル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピリダリルを用いた動物体内運命試験において、ラットに経口投与後の血漿中濃度は単回投与 6～24 時間後に C_{max} に達した。吸収率は 43.4～66.5%であった。組織中の濃度は脂肪で最も高く、副腎等において比較的高濃度であった。組織中放射能の $T_{1/2}$ は、[phe-^{14}C]ピリダリルではほとんどの組織で 1～3 日であったが、[pro-^{14}C]ピリダリルでは[phe-^{14}C]ピリダリルより長かった。糞中の主要成分は親化合物であり、主要代謝物は C であった。主要代謝経路は、ジクロロプロペニル基の開裂であった。主な排泄経路は糞中であったが、[pro-^{14}C]ピリダリルでは呼気中から 11～12%TAR 排泄された。

はくさい、トマト及びいちごを用いた植物体内運命試験において、ピリダリルは植物体内でほとんど代謝を受けないものと考えられた。また、トマト及びいちごにおいては、可食部への移行はほとんど認められなかった。

野菜、果実等を用いて、ピリダリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最高値は、最終散布 7 日後に収穫したしそ（茎葉）の 21.2 mg/kg であった。また、だいこんの葉部では最高値で 2.34 mg/kg が検出されたが、根部ではほとんど定量限界未満であり、移行性はないものと考えられた。

各種毒性試験結果から、ピリダリル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び単細胞壊死）、肺（泡沫細胞集簇、ラット）及び副腎（皮質細胞空胞化）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びイヌを用いた試験で認められた肺毒性の発生（肺動脈壁の肥厚など）については、ピリダリル投与による血管内皮への傷害性作用により、血液透過性が亢進したことが原因となり、水腫や浮腫が認められたと考えられた。

また、申請者は、ラットにおいて認められた肺における泡沫細胞/好酸性細胞の集簇については、血液透過性が亢進した結果、「ピリダリルあるいは代謝物が肺胞に浸出し、肺胞マクロファージに貪食され、組織学的に大型の泡沫細胞として観察される」と考察しているが、当専門調査会は、この現象は、高用量投与群のみに認められた反応であり閾値が想定できること、ピリダリル等が肺胞に浸出するとの直接的な根拠はなく、ラットは他の動物より肺の泡沫細胞等が集簇しやすいこと等の理由から、他の二次的な反応に起因する可能性があるものと考えられた。

ラットでは卵巣及び副腎の内分泌臓器に空胞化が認められたため、ホルモンレセプターに対する直接作用、ホルモンの生合成、性ホルモンの測定に関する試験が実施された。各種毒性試験及びメカニズム試験の結果から、性ステロイドホルモン生合成系の阻害作用が認められたが、その作用は弱く、ピリダリルの内分泌系への影響は重篤でないと考えられた。

2 世代繁殖試験では 200 ppm 以上投与群の雌で膣開口の遅延がみられたが、繁殖成績に本剤の影響は認められなかった。また、甲状腺の小型ろ胞増加が経産雌ラットで

認められたが、分娩後のラットでは、哺育期間中抑制されていた甲状腺機能が、離乳後急速に回復することが報告されており、このような生理的な変動が、本所見の発現頻度に影響している可能性があると推測された。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質はピリダリル（親化合物のみ）とした。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 23 に示されている。

表 23 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	0、100、1,000、2,000 ppm 雄：0、5.56、56.0、111 雌：0、6.45、64.0、129	雄：5.56 雌：6.45	雄：56.0 雌：64.0	雌雄：体重増加抑制等
	90 日間亜急性毒性試験②(高純度品)	0、70、700、2,000、3,500 ppm 雄：0、4.68、47.4、133、233 雌：0、5.37、55.5、153、256	雄：4.68 雌：5.37	雄：47.4 雌：55.5	雌雄：体重増加抑制等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、30、100、500、1,000 ppm 雄：0、1.01、3.40、17.1、34.3 雌：0、1.23、4.10、21.1、42.8	雄：3.40 雌：4.10	雄：17.1 雌：21.1	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	0、40、200、1,000 ppm P 雄：0、2.80、13.8、68.7 P 雌：0、3.11、15.7、79.1 F_1 雄：0、3.40、17.0、83.7 F_1 雌：0、3.62、18.3、91.4	親動物及び児動物 P 雄：2.80 P 雌：3.11 F_1 雄：3.40 F_1 雌：3.62	親動物及び児動物 P 雄：13.8 P 雌：15.7 F_1 雄：17.0 F_1 雌：18.3	親動物： 雄：体重増加抑制等 雌：卵巣比重量増加等 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、10、50、250	母動物：10 胎児：250	母動物：50 胎児：−	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 カ月間発がん性試験	0、15、50、1,000、2,500 ppm 雄：0、1.57、5.04、103、267 雌：0、1.46、4.78、99、264	雄：5.04 雌：4.78	雄：103 雌：99	雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、50、150	母動物：50 胎児：50	母動物：150 胎児：150	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、10、100、300/1,000	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雄：Glu 増加等 雌：体重増加抑制等
	1 年間慢性毒性試験	0、1.5、5、20、80	雄：20 雌：20	雄：80 雌：80	雌雄：MCH 減少等

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。
−：最小毒性量が設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2.80 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.028 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.80 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

＜別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

・代謝物

記号	略称	化学名
B	S-1812-Py-OH	2-[3-[2,6-ジクロロ-4-[(3,3-ジクロロアリルオキシ]フェノキシ]プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジノール
C	S-1812-DP	3,5-ジクロロ-4-[3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)]プロポキシフェノール
D	S-1812-DP-Me	2-[3-(2,6-ジクロロ-4-メトキシフェノキシ)プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン
E	S-1812-Ph-CH_2COOH	2-[3,5-ジクロロ-4-[3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)]-プロポキシ]フェノキシ]酢酸
F	HPHM	3-[2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロプロップ-2-エニロキシ)フェノキシ]-プロパノール
G	DCHM	3-[2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロ-2-プロペニル)オキシ]-フェノール
H	S-1812-PYP	3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)プロパノール
I	TPPA	3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)プロピオン酸
J	HTFP	5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシピリジン
K	HPDO	5-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-2-ピリドン
L	N-methyl-HTFP	5-トリフルオロメチル-*N*-メチル-2-ピリドン
M	N-methyl-HPDO	5-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-*N*-メチル-2-ピリドン

・原体混在物

略称	化学名
I	－
II	－
III	－

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
17β-HSD	17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
AR	アンドロゲンレセプター
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
ERα	エストロゲンレセプターα
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）]
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総処理（投与）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TRα	甲状腺ホルモンレセプターα
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 [栽培形態](分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
だいず [露地](乾燥子実) 2003年度	2	150～180	2 2 2	7 14 21	0.02 0.05 0.01	0.01* 0.02* 0.01*
だいず [露地](乾燥子実) 2006年度	2	50	2 2 2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ばれいしょ [露地](塊茎) 2005年度	2	300	2 2	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
さといも [露地](塊茎) 2005年度	2	200	2 2	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
かんしょ [露地](塊根) 2005年度	2	200	2 2	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
だいこん [露地](根部) 2000年度	2	150	1 2 2 2	14 14 21 28	0.01 0.02 <0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01 <0.01
だいこん [露地](葉部) 2000年度	2	150	1 2 2 2	14 14 21 28	2.08 2.34 1.57 0.75	1.30 1.12 0.36 0.24*
はくさい [露地](茎葉) 2000年度	2	150	2 2 2	7 14 21	0.37 0.20 0.23	0.18 0.10* 0.10*
キャベツ [露地](葉球) 2000年度	2	150	2	7	0.04	0.03
チンゲンサイ [施設](茎葉) 2004年度	2	150～200	2 2 2	7 14 21	8.05 1.78 0.42	4.16 1.19 0.20
ブロッコリー [露地](花蕾) 2003年度	2	200	2 2 2	7 14 21	0.61 0.27 0.05	0.50 0.14 0.02
レタス [施設](茎葉) 2000年度	2	150	1 1 2 2 2	7 14 7 14 21	1.96 0.40 1.72 1.05 0.26	1.36 0.28 1.45 0.48 0.17
リーフレタス [露地](茎葉) 2003年度	2	80～150	2 2 2	7 14 21	6.77 4.15 1.46	3.91 1.91 0.70*
リーフレタス [露地](茎葉) 2004年度	2	200	2 2 2	7 14 21	15.3 6.25 3.84	8.33 3.18 1.61
食用ぎく [施設](花) 2005年度	2	200	2 2	7 14	2.38 0.47	2.16 0.42
きく（葉） [施設](葉) 2005年度	2	200	2	14	2.73	1.85

作物名 [栽培形態](分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
葉ねぎ [露地](茎葉) 2000年度	2	100	2 2 2 4 4 4	3 7 14 3 7 14	1.63 0.91 0.51 1.81 1.11 0.76	1.00 0.56 0.36 1.06 0.92 0.57
根深ねぎ [露地](茎葉) 2000年度	2	100	2 2 2 4 4 4	3 7 14 3 7 14	0.75 0.66 0.19 1.25 0.53 0.44	0.58 0.47 0.17 0.82 0.40 0.32
アスパラガス [施設](若茎) 2005年度	2	200～400	2 2 2	1 7 14	1.35 <0.01 <0.01	0.71 <0.01 <0.01
トマト [施設](果実) 2001年度	2	225～300	2 2 2 2	1 3 7 14	0.29 0.39 0.33 0.21	0.21 0.25 0.20 0.16
ミニトマト [施設](果実) 2003年度	2	200～300	2 2 2	1 7 14	1.79 1.29 1.21	1.24 1.05 0.80
ピーマン [施設](果実) 2001年度	2	200	2 2 2	1 3 7	0.51 0.76 0.58	0.44 0.54 0.36
なす [施設](果実) 2000年度	2	200～202	2 2 2 4 4 4	1 3 7 1 3 7	0.39 0.29 0.17 0.27 0.22 0.12	0.34 0.20 0.10 0.25 0.20 0.10
とうがらし [施設](果実) 2003年度	2	250～285	2 2 2	1 7 14	2.15 1.45 0.66	1.78 1.05 0.34
ししとう [施設](果実) 2003年度	2	150～300	2 2 2	1 7 14	1.62 1.23 0.92	1.06 1.09 0.86
きゅうり [施設](果実) 2005年度	2	200～300	2 2 2	1 7 14	0.21 0.01 <0.01	0.16 0.01* <0.01
メロン [施設](果実) 2005年度	2	150～400	2 2 2	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
さやえんどう [施設](さや) 2005年度	2	200～230	2 2 2	1 7 14	2.46 1.19 0.15	1.94 0.88 0.10
さやいんげん [施設](さや) 2006年度	2	150～200	2 2 2	1 7 14	1.17 0.50 0.28	0.72 0.36 0.20
えだまめ [露地](さや) 2005年度	2	200	2 2 2	1 7 14	1.74 1.57 1.08	1.32 1.10 0.81
いちご [施設](果実) 2000年度	2	150～250	2 2 2 4 4 4	1 3 7 1 3 7	1.28 1.40 0.91 1.68 1.44 1.24	0.95 0.91 0.62 1.33 1.20 0.98

作物名 [栽培形態](分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
しそ [施設](茎葉) 2004年度	2	200	2 2	7 14	21.2 5.84	18.7 4.68
しそ [花穂](花) 2005年度	2	200	2 2 2	7 14 21	5.39 4.98 1.28	5.08 3.64 0.99
バジル [施設](茎葉) 2005年度	2	200	2 2	7 14	12.2 4.72	8.01 2.96

注）試験にはすべて10%フロアブルが用いられた。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児（1～6歳）		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.02	56.1	1.12	33.7	0.67	45.5	0.91	58.8	1.18
大根類（根）	0.01	45.0	0.45	18.7	0.19	28.7	0.29	58.5	0.59
大根類（葉）	1.42	2.2	3.12	0.5	0.71	0.9	1.28	3.4	4.83
はくさい	0.18	29.4	5.29	10.3	1.85	21.9	3.94	31.7	5.71
キャベツ	0.03	22.8	0.68	9.8	0.29	22.9	0.69	19.9	0.60
ﾁﾝｹﾞﾝｻｲ	4.16	1.4	5.82	0.3	1.25	1	4.16	1.9	7.90
ﾌﾞﾛｯｺﾘｰ	0.5	4.5	2.25	2.8	1.40	4.7	2.35	4.1	0.21
レタス	8.33	6.1	50.8	2.5	20.8	6.4	53.3	4.2	35.0
その他の きく科野菜	2.16	0.4	0.86	0.1	0.22	0.5	1.08	0.7	1.51
ねぎ	1.06	11.3	11.98	4.5	4.77	8.2	8.69	13.5	14.31
ｱｽﾊﾟﾗｶﾞｽ	0.71	0.9	0.64	0.3	0.21	0.4	0.28	0.7	0.50
トマト	1.24	24.3	30.13	16.9	20.96	24.5	30.38	18.9	23.44
ピーマン	0.54	4.4	2.38	2.0	1.08	1.9	1.03	3.7	2.00
なす	0.34	4.0	1.36	0.9	0.31	3.3	1.12	5.7	1.94
その他の なす科野菜	1.78	0.2	0.36	0.1	0.18	0.1	0.18	0.3	0.53
きゅうり	0.16	16.3	2.61	8.2	1.31	10.1	1.62	16.6	2.66
未成熟 えんどう	1.94	0.6	1.16	0.2	0.39	0.7	1.36	0.6	1.16
未成熟 インゲン	0.72	1.9	1.37	1.2	0.86	1.8	1.30	1.8	1.30
えだまめ	1.32	0.1	0.13	0.1	0.13	0.1	0.13	0.1	0.13
いちご	1.33	0.3	0.40	0.4	0.53	0.1	0.13	0.1	0.13
その他のﾊｰﾌﾞ	18.7	0.1	1.87	0.1	1.87	0.1	1.87	0.1	1.87
合計			124.81		60.01		116.1		109.3

注）・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区のうち平均残留値の最大値を用いた（参照 別紙3）
・「ff」：平成10～12年の国民栄養調査（参照79～81）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたピリダリルの推定摂取量（μg/人/日）
・ばれいしょ、さといも、かんしょ及びメロンは、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
・『レタス』については、レタス及びリーフレタスのうち残留値の高いリーフレタスの値を用いた。
・『その他のきく科野菜』については、食用ぎく及びきく（葉）のうち、残留値の高い食用ぎくの値を用いた。
・『ねぎ』については、葉ねぎ及び根深ねぎのうち残留値の高い葉ねぎの値を用いた。
・『トマト』には、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
・『その他のなす科野菜』については、とうがらし及びししとうのうち、残留値の高いとうがらしの値を用いた。
・『未成熟えんどう』には、さやえんどう、『未成熟インゲン』には、さやいんげんの残留値を用いた。
・『その他のハーブ』については、しそ（茎葉）、しそ（花穂）、バジルのうち、残留値の高いしそ（茎葉）の値を用いた。

<参照>

1 農薬抄録ピリダリル（殺虫剤）：住友化学工業（株）、2003 年、一部公表
(URL : http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/pyridalyl/index.html)
2 ピリダリルのラットに対する高用量および低用量の単回経口投与における体内分布と代謝試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc. （米）、PTRL East, Inc. （米）、2002 年、未公表
3 ピリダリルのラットにおける薬物動態（GLP 対応）：PTRL East, Inc.（米）、2002 年、未公表
4 ピリダリルのラットにおける組織内分布（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米）、PTRL East, Inc.（米）、2002 年、未公表
5 ピリダリルのラットにおける胆汁排泄（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米）、PTRL East, Inc.（米）、2002 年、未公表
6 ピリダリルのラットにおける代謝（14 日間反復経口投与）（GLP 対応）：住友化学工業（株）生物環境科学研究所、2001 年、未公表
7 ピリダリルの泌乳期ヤギにおける代謝（GLP 対応）：Ricerca, LLC（米）、2002 年、未公表
8 ピリダリルのハクサイにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca（米）、2000 年、未公表
9 ピリダリルのトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca（米）、2000 年、未公表
10 ピリダリルのいちごにおける代謝試験：住友化学工業（株）、2000 年、未公表
11 ピリダリルの土壌における代謝・分解試験：住友化学工業（株）、2001 年、未公表
12 ピリダリルの加水分解運命試験：Valent U.S.A. Corporation、2002 年、未公表
13 ピリダリル（ピリジルラベルおよびフェニルラベル）の水中光分解試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米）、2002 年、未公表
14 ピリダリル（プロペニルラベル）の水中光分解試験（GLP 対応）：PTRL West, Inc.（米）、2002 年、未公表
15 ピリダリルの土壌残留試験成績：住友化学工業（株）、2003 年、未公表
16 ピリダリルの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2003 年、未公表
17 ピリダリルの作物残留試験成績：住友化学工業（株）、2003 年、未公表
18 ピリダリルの後作物残留試験成績：住友化学工業（株）、2001 年、未公表
19 ピリダリルにおける一般薬理試験（GLP 対応）：（株）パナファーム・ラボラトリーズ、2002 年、未公表
20 ピリダリルのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999 年、未公表
21 ピリダリルのラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999 年、未公表
22 ピリダリルのラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英）、2002 年、未公表
23 ピリダリル原体混在物Ⅰのラットにおける急性経口毒性試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
24 ピリダリル原体混在物Ⅱのラットにおける急性経口毒性試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
25 ピリダリル原体混在物Ⅲのラットにおける急性経口毒性試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
26 ピリダリルのウサギにおける一次眼刺激性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999 年、未公表
27 ピリダリルのウサギにおける一次皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999 年、未公表
28 ピリダリルのモルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization 法）（GLP 対応）：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
29 ピリダリル原体のラットにおける 90 日間亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1999 年、未公表
30 ピリダリル高純度品のラットにおける 90 日間亜急性経口毒性試験：住友化学工業（株）、1997 年、未公表
31 ピリダリルのイヌを用いた亜急性毒性試験（GLP 対応）：（株）パナファーム・ラボラトリーズ、2000 年、未公表
32 ピリダリルのイヌを用いた慢性毒性試験（GLP 対応）：（株）パナファーム・ラボラトリーズ、2001 年、未公表
33 ピリダリルのラットにおける慢性毒性・発癌性併合試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
34 ピリダリルのマウスにおける発癌性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
35 ピリダリルのラットにおける繁殖性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
36 ピリダリルのラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2001 年、未公表
37 ピリダリルのウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2001 年、未公表
38 ピリダリルの細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：住友化学工業（株）、1999 年、未公表
39 ピリダリルのチャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業（株）、2000 年、未公表
40 ピリダリルのチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞（CHO-K1-BH4）を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、2000 年、未公表
41 ピリダリルのラット初代培養肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、2000 年、未公表
42 ピリダリルのマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：住友化学工業（株）、1999 年、未公表

43 ピリダリル原体混在物Ⅰの細菌を用いる復帰突然変異試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
44 ピリダリル原体混在物Ⅰのチャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験：（財）食品薬品安全センター、2002 年、未公表
45 ピリダリル原体混在物Ⅰのマウスを用いた小核試験：（財）食品農医薬品安全性評価センター、2002 年、未公表
46 ピリダリル原体混在物Ⅱの細菌を用いる復帰突然変異試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
47 ピリダリル原体混在物Ⅲの細菌を用いる復帰突然変異試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
48 ピリダリル代謝分解物（S-1812-DP）の細菌を用いる復帰突然変異試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
49 ピリダリルの ERα、AR 及び TRαを用いたレポータージーンアッセイ試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
50 ピリダリルのラット性ホルモン生合成系に対する影響検討試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
51 ピリダリル原体のラットを用いた 4 週間投与によるホルモン検討試験：住友化学工業（株）、2002 年、未公表
52 ピリダリルの安全性評価資料の追加提出について：住友化学工業（株）、2003 年、未公表
53 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-33.pdf）
54 第 18 回食品安全委員会
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai18/index.html）
55 第 3 回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/ nouyaku/n-dai3/index.html）
56 ピリダリルに係る食品健康影響評価の結果の通知について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-19.pdf）
57 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 16 年 7 月 6 日付、厚生労働省告示第 263 号）
58 農薬抄録ピリダリル（殺虫剤）改訂版：住友化学工業（株）、2005 年、一部公表
（URL：http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/pyridalyl/index.html）
59 ピリダリルの作物残留試験成績（だいず、ブロッコリー、ミニトマト、とうがらし類）：住友化学工業（株）、2004 年、未公表
60 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyridalyl170315.pdf）
61 第 86 回食品安全委員会
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai86/index.html）
62 第 30 回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/ nouyaku/n-dai30/index.html）
63 食品健康影響評価の結果の通知について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-pyridaly170728.pdf）
64 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 18 年 4 月 18 日付、厚生労働省告示第 333 号）
65 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号
66 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyridalyl-190710.pdf）
67 農薬抄録ピリダリル（殺虫剤）改訂版：住友化学工業（株）、2007 年、一部公表
（URL：http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/pyridalyl/index.html）
68 ピリダリルの作物残留試験成績（ばれいしょ、リーフレタス、アスパラガス等）：住友化学工業（株）、2007 年、未公表
69 第 198 回食品安全委員会
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai198/index.html）
70 第 27 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai27/index.html）
71 食品健康影響評価の結果の通知について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-pyridalyl-191011.pdf）
72 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 20 年 6 月 30 日付、厚生労働省告示第 351 号
73 食品健康影響評価について
（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyridalyl-210324.pdf）
74 農薬抄録ピリダリル（殺虫剤）（平成 21 年 11 月 18 日改訂）：住友化学工業（株）、2009 年、一部公表予定
75 ピリダリルの作物残留試験成績（さやいんげん、大豆）：住友化学工業（株）、2009 年、未公表
76 ピリダリル・農薬の登録申請に係る資料の追加提出について：住友化学工業（株）、2009 年、未公表
77 第 279 回食品安全委員会
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai279/index.html）
78 第 60 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai60/index.html）
79 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
80 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
81 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年